


SEMPER BONIS ARTIBVS
ONE OF THE BOOKS OF



Maynard M. Metcalf
Oberlin, O.
April 1922

Handbuch

der

pathogenen Mikroorganismen

Unter Mitwirkung von

Medizinalrat Dr. **Rudolf Abel**, Berlin, Prof. Dr. **Axenfeld**, Freiburg i. B., Prof. Dr. **V. Babes**, Bukarest, Prof. Dr. **M. Beck**, Berlin, Privatdozent Dr. **Blumenthal**, Berlin, städt. Ober-Tierarzt **Bongert**, Berlin, Professor Dr. **O. Busse**, Greifswald, Prof. Dr. **Casper**, Breslau, Prof. Dr. **G. Cornet**, Berlin, Oberstabsarzt Prof. Dr. **Dieudonné**, Würzburg, Dr. **F. Doflein**, München, Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Dönitz**, Berlin, Geh Med.-Rat Prof. Dr. **Ehrlich**, Frankfurt a. M., Prof. Dr. **van Ermengem**, Gand (Belgien), Prof. Dr. **Th. Escherich**, Wien, Privatdozent Dr. **E. Friedberger**, Königsberg i. Pr., Tierarzt **Glage**, Hamburg, Dr. **E. Gotschlich**, Alexandrien, Prof. Dr. **M. Hahn**, München, Prof. Dr. **Armauer Hansen**, Bergen, Stabsarzt Dr. **Hetsch**, Berlin, Prof. Dr. **Hofer**, München, Prof. Dr. **C. O. Jensen**, Kopenhagen, Tierarzt Dr. **Joest**, Kiel, Prof. Dr. **Kitt**, München, Prof. Dr. **W. Kolle**, Berlin, Reg.-Rat Prof. Dr. **H. Kossel**, Berlin, Dr. **O. Lentz**, Berlin, Prof. Dr. **von Lingelsheim**, Beuthen (Oberschlesien), Dr. **Lipstein**, Frankfurt a. M., Stabsarzt Prof. Dr. **Marx**, Frankfurt a. M., Prof. **El. Metschnikoff**, Paris, Dr. **Arthur Meyer**, Berlin, Prof. Dr. **Morgenroth**, Frankfurt (Main), Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Neisser**, Breslau, Prof. Dr. **M. Neisser**, Frankfurt a. M., Dr. **F. Neufeld**, Berlin, Prof. Dr. **Nocard**, Alfort, Dr. **C. Oppenheimer**, Berlin, Prof. Dr. **Ostertag**, Berlin, Prof. Dr. **Paltauf**, Wien, Dr. **J. Petruschky**, Danzig, Prof. Dr. **M. Pfaundler**, Graz, Dr. **H. C. Plaut**, Hamburg, Prof. Dr. **Preisz**, Budapest, Dr. **S. von Prowazek**, München, Marine-Oberstabsarzt Dr. **Reinhold Ruge**, Kiel, Prof. Dr. **Schlegel**, Freiburg i. B., Privatdozent Dr. **Scholtz**, Königsberg, Prof. Dr. **Sobernheim**, Halle a. S., Prof. Dr. **A. Wassermann**, Berlin, Hofrat Prof. Dr. **Weichselbaum**, Wien, Prof. Dr. **Wernicke**, Posen, Dr. **Wladimiroff**, Petersburg,

nebst mikrophotographischem Atlas, zusammengestellt von
Prof. Dr. E. Zettnow, Berlin,

herausgegeben von

Prof. Dr. W. Kolle und Prof. Dr. A. Wassermann

in Berlin

Vierter Band.

Mit 1 Tafel und 14 teilweise farbigen Abbildungen im Text.

Zweiter Teil.



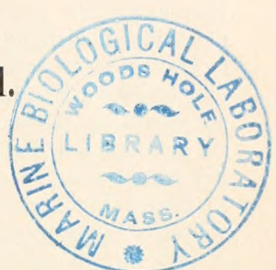
Jena

Verlag von Gustav Fischer

1904.

XIV.

Immunität bei Milzbrand.



Von

Prof. Dr. G. Sobernheim

in Halle a. S.

I. Natürliche Immunität.

Neben vielen empfänglichen Tieren giebt es eine Anzahl von Tierarten und Tierrassen, welche sich sowohl gegenüber der spontanen wie der experimentellen Milzbrandinfektion mehr oder minder refraktär zeigen (vergl. Bd. II, Kap. »Milzbrand«). Zwar können wir hier so wenig, wie bei den meisten übrigen Infektionskrankheiten, von einer vollkommenen und absoluten Immunität sprechen, doch ist der Grad der Widerstandsfähigkeit mancher Tiere ein so erheblicher, dass es erst eines sehr energischen infektiösen Eingriffes unter Verwendung größerer Mengen eines möglichst virulenten Impfstoffes bedarf, um bei derartigen Individuen eine Milzbrandinfektion künstlich, gewissermaßen gewaltsam, hervorzurufen. Zwischen dem stark refraktären Verhalten dieser Tiere, wie z. B. des Geflügels und der Kaltblüter einerseits und der hohen Empfänglichkeit der Meerschweinchen, Mäuse, Kaninchen u. s. w. andererseits existiert eine ganze Stufenleiter von Resistenzgraden, und bei manchen Tierarten, die sich etwa auf mittlerer Höhe bewegen, erscheint es in der That geradezu in das Belieben des einzelnen gestellt, ob er sie als »natürlich immun« oder als »natürlich empfänglich« zu bezeichnen geneigt ist. Für die Immunitätsforschung genügt freilich die Kenntnis der an sich bemerkenswerten Thatsache, dass z. B. Hunde oder Ratten zwar wesentlich widerstandsfähiger als Mäuse und Meerschweinchen gegen Milzbrand sind, im Vergleich mit Tauben und Fröschen dagegen relativ leicht infiziert werden können, und sie wird dem Studium der im Organismus hierbei wirksamen Kräfte und eigenartigen Vorgänge nachgehen können, ohne sich in den müßigen Streit, ob Ratten als milzbrandimmun oder milzbrandempfänglich anzusehen seien, einmischen zu brauchen.

Leider bewegen wir uns bezüglich der Ursachen der natürlichen Milzbrandimmunität bis zum heutigen Tage noch immer auf dem Boden der Hypothese und haben bisher trotz zahlreicher jahrelanger und sorgfältiger Untersuchungen eine befriedigende Erklärung nicht gefunden. Da gerade der Milzbrand diejenige Infektionskrankheit darstellt, bei welcher das Problem

der Immunität von Anfang an mit besonderem Eifer studiert worden ist und der Kampf zwischen Phagocytenlehre und der auf der Schutzkraft der zellfreien Körpersäfte fußenden Theorieen sich im wesentlichen abgespielt hat, so möge es genügen, an dieser Stelle auf die bei den allgemeinen Kapiteln über Immunität angeführten Thatsachen kurz hinzuweisen. Die wahre Ursache der natürlichen Milzbrandimmunität ist uns nach wie vor verborgen. Haben uns die Arbeiten einer Reihe von Forschern (Petruschky, Frank u. a.) die Ueberzeugung gebracht, dass die Phagocytose in dem von Metschnikoff gewollten Sinne als einzige und ausreichende Erklärung für die Widerstandsfähigkeit der von Natur gegen Milzbrand refraktären Tierarten sicherlich nicht angesehen werden kann, so vermögen uns ohne Frage auch alle sonstigen Erklärungsversuche das Wesen der natürlichen Immunität kaum zu enthüllen. Dass eine zu hohe Körpertemperatur bei den Vögeln, oder eine zu niedrige bei den Fröschen, oder die stark alkalische Reaktion des Blutes bei den Ratten, oder ganz allgemein baktericide Eigenschaften des Blutserums in letzter Linie nicht die natürliche Immunität bedingen, dürfte heute keiner weiteren Erläuterung mehr bedürfen.

Es war ja anfänglich, als man die Entdeckung gemacht hatte, dass das Blutserum gewisser Individuen und Tierarten im Reagenzglase für die verschiedensten Mikroorganismen bakterientötende Eigenschaften besitzt, ein naheliegender Gedanke, auf diese Fähigkeit die natürliche Resistenz der Tiere gegenüber den entsprechenden Infektionserregern zurückzuführen. Wie wenig eine solche Hypothese aber gerade für den Milzbrand zutreffend ist, ergiebt sich schon ohne weiteres aus der bekannten und auch bereits früher*) hervorgehobenen Thatsache, dass z. B. das Blut hochempfänglicher Tierarten, wie Kaninchen, im Reagenzglase Milzbrandbazillen außerordentlich energisch abtötet, während andererseits Hunde- oder Hühnerserum, also das Serum zweier Tierarten, welche durch Milzbrand nur schwer infiziert werden können, in vitro so gut wie jeder baktericiden Wirkung ermangelt. Der Versuch, Milzbrandempfänglichkeit und Milzbrandimmunität durch das Verhalten des zellfreien Blutserums gegenüber Milzbrandbakterien erklären zu wollen, ist daher auch sehr bald verlassen und erst neuerdings wieder durch Bail auf Grund sorgfältiger, im Verein mit Pettersson angestellter Experimentalstudien aufgenommen worden.

Die genannten Forscher beschäftigten sich mit dem Kaninchenserum einerseits, dem Hunde- und Hühnerserum andererseits. Nach Bail und Pettersson zeigt sich das Kaninchenserum in vitro bakterientötend, weil es entsprechend der Ehrlichschen Lehre die beiden hierzu erforderlichen Komponenten, nämlich Ambozeptor und Komplement enthält; das Hundeserum dagegen ermangelt dieser Fähigkeit, da es lediglich über den bakterienbindenden Ambozeptor verfügt. Erst durch Hinzufügen eines geeigneten Komplements in Gestalt von kleinsten Mengen von Kaninchenserum oder Hundeleukocyten erwirbt auch das Hundeserum im Reagenzglase baktericide Fähigkeiten. Wie das Hundeserum verhält sich das Hühnerserum, das an sich außerhalb des Tierkörpers auf Milzbrandbazillen kaum schädigend einwirkt, aber nach Komplettierung durch Knochenmark oder Leukocyten exquisit baktericid wird. Im Hinblick auf diese letztere durch eine Reihe gründlicher Versuche gestützte Thatsache glaubt Bail die natürliche Immunität gewisser Tierarten doch mit baktericiden Eigenschaften des Blutes begründen zu dürfen, die in vitro eben nur bei Nachahmung der innerhalb des Organismus wirksamen Kräfte, d. h. bei gleichzeitiger Anwesenheit des

*) S. Bd. II, S. 34.

Komplementes, entdeckt werden können. Warum andererseits das stark baktericide Serum des empfänglichen Kaninchens innerhalb des Tierkörpers versagt, will BAIL gleichfalls ermittelt haben durch den Nachweis, dass die sämtlichen Organe des Kaninchens eine antibaktericide Substanz enthalten, welche imstande ist, den Ambozeptor des Serums zu binden und daher im lebenden Körper eine Abtötung der Bakterien zu verhindern. Es ließ sich zeigen, dass auch in vitro durch Zusatz kleiner Mengen der verschiedensten Organverreibungen das Kaninchenserum seiner milzbrandfeindlichen Eigenschaften völlig beraubt wird.

Es muss der weiteren Forschung überlassen bleiben, durch experimentelle Nachprüfung zu entscheiden, inwieweit diese von BAIL entwickelten Anschauungen zur Erklärung der natürlichen Milzbrandimmunität geeignet sind.

Ueber den völligen Mangel spezifisch immunisierender Antikörper im Blute natürlich immuner Tiere wird an späterer Stelle berichtet werden.

II. Künstlich geschaffene Immunität.

a) Aktive Immunisierung.

Das einmalige Ueberstehen einer Spontanerkrankung hinterlässt für einige Zeit eine gewisse Immunität.

Die künstliche Immunisierung empfänglicher Tierarten gegen Milzbrand ist auf mancherlei Weise versucht worden. Man hat dabei die für das Immunisierungswerk überhaupt gangbaren drei Wege eingeschlagen und teils abgeschwächte Kulturen, teils kleinste Mengen virulenter Kulturen, teils keimfreies Material, in Gestalt von sterilisierten Kulturen oder Milzbrandorganen, für diesen Zweck herangezogen, jedoch lediglich mit Hilfe des erstgenannten Verfahrens befriedigende Resultate zu erreichen vermocht.

1. Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen.

TOUSSAINT war der erste, der im Jahre 1880 über die erfolgreiche Immunisierung von Tieren gegen Milzbrand berichtete und dabei der Ueberzeugung Ausdruck gab, dass ihm das mit Hilfe bakterienfreien Milzbrandmaterials gelungen sei. Die TOUSSAINTsche Methode bestand darin, dass das Blut von Milzbrandtieren 10 Minuten auf 55° erhitzt und nun in Mengen von 3—6 ccm Schafen injiziert wurde. Wenn auch die TOUSSAINTschen Versuche nach ihrem thatsächlichen Inhalt zu Recht bestanden, so war doch ihre Deutung, wie alsbald durch PASTEUR in überzeugender Weise dargethan werden konnte, eine irrtümliche. Nicht um ein bakterienfreies Blut handelte es sich bei den TOUSSAINTschen Experimenten, vielmehr um die Verwendung lebender Bakterien, die unter dem Einfluss des erwähnten Eingriffs keine völlige Abtötung, sondern nur eine Herabsetzung ihrer pathogenen Wirksamkeit erfahren hatten. Diese bedeutsame Feststellung bildete für PASTEUR zugleich den Ausgangspunkt seiner eigenen Schutzimpfungsmethode.

Zur Immunisierung von Schafen und Rindern wurde im Jahre 1881 an Stelle des unzuverlässigen TOUSSAINTschen Verfahrens durch PASTEUR eine Methode empfohlen, welche darin besteht, dass die betreffenden Individuen mit zwei in verschiedenem Grade abgeschwächten Stämmen in einem zwölftägigen Intervall geimpft werden. Diese Stämme, »premier vaccin« und »deuxième vaccin«, wurden durch Züchtung

virulenter Milzbrandkulturen bei höherer Temperatur in der früher (Bd. II) beschriebenen Weise gewonnen und waren in ihrer Pathogenität derart bemessen, dass Vaccin I nur noch weiße Mäuse mit Sicherheit, Meerschweinchen dagegen nicht mehr regelmäßig tötete, während Vaccin II für Meerschweinchen, nicht aber mehr für sämtliche Kaninchen tödlich war. Die Impfung mit Vaccin I erwies sich zur erfolgreichen Immunisierung als unzureichend und sollte lediglich als Vorbereitung dienen für die Impfung mit dem stärkeren eigentlich immunisierenden Vaccin II.

Die Pasteursche Schutzimpfung wurde in dem denkwürdigen Versuch von Pouilly-le-Fort zum ersten Male einer größeren Corona von Sachverständigen demonstriert. 24 Hammel, 1 Ziege, 6 Rinder wurden in der eben geschilderten Weise mit Vaccin I und II präventiv geimpft und 14 Tage nach der letzten Injektion gleichzeitig mit 24 Hammeln, 1 Ziege und 4 Rindern, welche zur Kontrolle dienen sollten, mit sporenhaltiger virulenter Milzbrandkultur subkutan infiziert. Zwei Tage später waren sämtliche vorbehandelten Tiere völlig munter und ohne alle Krankheitserscheinungen, während die nicht immunisierten Rinder die schwersten Symptome des Impfmilzbrandes darboten, alle übrigen Kontrolltiere bereits tot waren. Wenn auch in der Folgezeit hinsichtlich der praktischen Verwertung und Brauchbarkeit dieser Schutzimpfungsmethode mancherlei Zweifel geäußert worden, und spätere Versuche sowohl im Experiment, wie in der Praxis nicht gleich günstig ausgefallen sind, so war doch ohne Frage hiermit in zielbewusster Weise der sichere und wissenschaftlich bedeutsame Beweis erbracht, dass unter Benutzung abgeschwächter Milzbrandkulturen eine Immunisierung höchst empfänglicher Tiere gegen Milzbrand gelingt.

Wissen wir, dass auch bei anderen Infektionskrankheiten der Erfolg der Immunisierung nicht zum geringsten Teil von Besonderheiten der in Frage kommenden Tierart abhängig ist, so gilt dies in ganz hervorragendem Maße vom Milzbrand. Weitere Untersuchungen führten nämlich zu dem wichtigen Resultat, dass das Pasteursche Verfahren vollkommen versagt oder wenigstens außerordentlich unzuverlässige Ergebnisse liefert, sobald man seine Anwendung bei kleineren Tieren versucht. Schon Koch und seine Mitarbeiter, Gaffky und Löffler, kamen auf Grund umfassender, an einem zahlreichen Tiermaterial ausgeführter Prüfungen zu dem Schlusse, dass Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäuse mit Hilfe der Pasteurschen Impfstoffe gegen eine Infektion mit virulentem Milzbrand nicht immunisiert werden können. Es gelingt zwar, wie spätere Untersuchungen gezeigt haben, in etwas anderer Weise auch bei diesen Tieren mit abgeschwächten Kulturen gelegentlich eine aktive Immunisierung zu bewirken, doch ist dies meist mit allergrößten Schwierigkeiten verbunden und höchst unzuverlässig.

Was zunächst Kaninchen anlangt, so hatten auch Roux & Chamberland, die sich dieser Frage später mit besonderem Interesse annahmen, bei subkutaner Verimpfung der Pasteurschen Vaccins nur Misserfolge zu verzeichnen und empfahlen als brauchbare Methode die Einspritzung großer Mengen des I. Vaccin (40 ccm) in die Ohrvene. Die Injektion soll dann nach 2—3 Tagen wiederholt und nun eine subkutane Impfung mit 0,25 ccm des II. Vaccin angeschlossen werden. Wenn auch die Angaben Rouxs & Chamberlands nicht in vollem Umfange bestätigt werden konnten und namentlich noch in jüngster Zeit durch

Melnikow-Raswedenkow auf Grund sorgfältiger Nachprüfungen auf das lebhafteste bekämpft worden sind, so kann man sich immerhin überzeugen, dass thatsächlich eine Immunisierung von Kaninchen mit Hilfe des erwähnten Verfahrens möglich ist. Freilich fallen meist eine größere Anzahl von Tieren dem Immunisierungsprozess bezw. der ersten Probeimpfung zum Opfer. Es scheint daher zweckmäßig, noch vorsichtiger und langsamer zu operieren und die Vorbehandlung der Tiere unter ganz allmählicher Steigerung der Dosis und Virulenz der Kulturen vorzunehmen, wie dies wohl zuerst durch Feltz geschehen, der unter Benutzung von 3—4, in verschiedenem Grade abgestuften Vaccins zum Ziele gelangte. Auf Grund eigener Erfahrungen und in Uebereinstimmung mit den neuerdings auch von Marchoux in gleichem Sinne gemachten Beobachtungen kann ich diese Angabe nur bestätigen. Wenn man Kaninchen in Zwischenräumen von 8—10 Tagen mit je 2—3 subkutanen Injektionen des I. und II. Vaccin behandelt, so widerstehen sie später in der Regel der Impfung mit virulenter Kultur und können unter Umständen sogar zu einer recht erheblichen Immunität gebracht werden.

Die Immunisierung von Meerschweinchen ist ein äußerst schwieriges Problem. Ob es überhaupt möglich ist, den Tieren einen solchen Grad von Immunität zu verleihen, dass sie wirklich die Infektion mit vollvirulentem Milzbrandmaterial vertragen, erschien mir selbst zweifelhaft, nachdem ich bei Anwendung der bei Kaninchen bewährten langsamen Immunisierungsmethode Meerschweinchen höchstens bis zur Widerstandsfähigkeit gegen eine Kultur von der Virulenz des II. Vaccin Pasteur gebracht hatte, niemals aber zur Immunität gegen virulente Kultur. Es liegen indessen aus neuerer Zeit eine Reihe von Beobachtungen vor, nach denen in der That eine Immunisierung von Meerschweinchen selbst gegen virulenteste Kultur gelungen zu sein scheint. So ist, wie den Angaben Behrings und Metschnikoffs zu entnehmen, Wernicke*) bei diesen Tieren zum Ziele gelangt, und ebenso hat de Nittis Meerschweinchen durch langsame, über 2—3 Monate sich erstreckende systematische Vorbehandlung mit Pasteurs Vaccin I und II so weit immunisieren können, dass sie die subkutane Impfung mit $^1/_2$ ccm virulenter Bouillonkultur ohne weiteres vertrugen, während die Kontrolltiere in 30 Stunden zu Grunde gingen. Die Hauptschwierigkeit besteht nach de Nittis wesentlich beim Uebergang von einem Vaccin zum andern.

Mäuse gegen virulenten Milzbrand zu immunisieren, ist eine Aufgabe, die bei der ganz außerordentlichen Empfänglichkeit dieser Tiere schon von vornherein als höchst mühevoll erscheinen muss. Eine sichere Immunität gegenüber dem »Mäusemilzbrand« oder dem I. Vaccin, wie sie gelegentlich erreicht wird, ist ein seltener Erfolg, eine weitergehende Steigerung aber oder gar Festigung gegenüber virulenten Kulturen dürfte geradezu als Kuriosum betrachtet werden. Es kommt wohl hin und wieder vor, dass Mäuse nach zweckentsprechender Vorbereitung eine virulente Infektion einmal überstehen, doch pflegen solche Individuen bei der nächsten Impfung ohne weiteres zu Grunde zu gehen.

Dass Tiere, welche von Natur eine gewisse, zum Teil recht hochgradige Immunität gegenüber dem Milzbrand besitzen, sich in ihrer

---

*) Einer privaten Mitteilung Wernickes verdanke ich die Kenntnis, dass Meerschweinchen schließlich sogar gegen eine ganze Agarkultur virulenten Milzbrandes (»Rattenmilzbrand«) immunisiert werden konnten.

Widerstandsfähigkeit auf künstlichem Wege noch weiter unterstützen lassen, ist leicht zu begreifen und im übrigen auch im Laufe der letzten Jahre durch eine Reihe eingehender Untersuchungen aufs neue experimentell bestätigt worden. Sawtschenko hat Ratten und Hunde immunisiert; bei Ratten erzielte er hochgradige und sichere Immunität dadurch, dass er sie unter vorsichtiger Steigerung der Dosis mit intraperitonealen Injektionen des I. und II. Vaccin in 7—10tägigen Zwischenräumen behandelte, während bei Hunden die Anwendung des I. Vaccin sich als entbehrlich erwies und Immunität dadurch bewirkt werden konnte, dass die Tiere von vornherein subkutane Injektionen des II. Vaccin erhielten, die mehrfach in 10tägigen Zwischenräumen wiederholt wurden. Tauben sind von de Nittis mit Hilfe der Pasteurschen Methode durch subkutane und intramuskuläre Injektionen gegen große Dosen virulenter Kultur leicht immunisiert worden.

Für den Erfolg aktiver Immunisierung ist nach alledem die Tierart von geradezu entscheidender Bedeutung. Der Infektionsmodus dagegen, dem man früher gleichfalls eine sehr erhebliche Rolle zuschreiben wollte, scheint weniger in Betracht zu kommen, insofern als die einem Individuum verliehene Immunität sich auch dann zu offenbaren pflegt, wenn die Infektionserreger nicht, wie bei den bisher erörterten Versuchen subkutan, sondern auf anderem Wege dem Organismus einverleibt werden. Dass die Pasteursche Methode Schafen auch gegen den natürlichen Infektionsmodus, nämlich die Aufnahme von Milzbrandsporen mit der Nahrung, Schutz zu verleihen vermag, ist bereits durch Koch, Gaffky & Löffler bei ihren ersten diesbezüglichen Untersuchungen mit Sicherheit erkannt worden. Es zeigte sich, dass Tiere, welche nur die Impfung mit den beiden Pasteurschen Vaccins oder aber bereits nachträglich eine Kontrollimpfung mit virulenter Kultur überstanden hatten, die Verfütterung beträchtlicher Mengen virulenter Milzbrandsporen vertrugen.

Wenn Koch und seine Mitarbeiter aus ihren Experimenten zwar den weiteren Schluss zogen, dass der Schutz gegenüber der stomachalen Einführung des Milzbrandvirus ein unzureichender und namentlich den Anforderungen einer praktisch brauchbaren Immunisierungsmethode nicht genügender sei, da von zehn immunisierten Schafen zwei der späteren Infektion ebenso wie die Kontrolltiere erlagen, so ist doch die Feststellung, dass eine derartige Immunisierung überhaupt möglich ist, von hohem wissenschaftlichen Interesse. Ja es ergiebt sich sogar bei genauer Durchsicht der Kochschen Protokolle, dass der erzielte Impfschutz ein sehr erheblicher war, den wir in seinem ganzen quantitativen Werte wohl erst heute recht zu würdigen vermögen. Wenn wir erfahren, dass die vorbehandelten Schafe regelmäßig mit erbsenbis haselnussgroßen Portionen frischer virulenter Milzbrandsporen zwei, drei, ja selbst neun Tage hintereinander gefüttert wurden, ohne daran zu Grunde zu gehen, und wenn ferner Tiere, welche die erste Fütterung überstanden hatten, noch nach neun Monaten eine Immunität gegenüber dem Fütterungsmilzbrand an den Tag legten, so handelte es sich zweifellos um einen Grad von Widerstandsfähigkeit, wie er sich gegenüber der subkutanen Infektion kaum in höherem Maße offenbaren kann. Bei meinen eigenen nach dieser Richtung hin angestellten Versuchen bin ich denn auch zu ähnlichen Resultaten gelangt und habe Schafe sowohl auf dem Wege der aktiven wie namentlich auch auf dem der später noch zu erwähnenden kombinierten und selbst passiven Immunisierung gegen die Sporenfütterung anscheinend ebenso sicher schützen können, wie gegenüber der subkutanen Infektion. Auch Kaninchen,

die nach früheren Ausführungen nicht ohne Schwierigkeit zu immunisieren sind, vertragen, sobald sie einmal einen gewissen Grad von Immunität erlangt haben, die stomachale Einführung großer Quantitäten virulenter Milzbrandsporen so gut, wie die subkutane Verimpfung von Kulturen oder Milzbrandblut.

Lediglich gegenüber der intravenösen Infektion scheint die Immunität zu versagen oder sich wenigstens in geringerem Maße zu bewähren. Freilich bezieht sich diese von Sclavo festgestellte Thatsache in erster Linie auf den Fall exzessiver Immunitätssteigerung und Einverleibung sehr großer Virusmengen, wie dies zur Antikörpererzeugung erforderlich ist.

Wir haben nach alledem in der Verwendung abgeschwächter Kulturen die Möglichkeit, gewissen Tieren gegen Milzbrand Impfschutz zu verleihen. Dabei ist es, wie wir gesehen haben und nochmals ausdrücklich hervorheben möchten, durchaus nicht erforderlich, unter allen Umständen die Pasteurschen Vaccins in der von Pasteur vorgeschriebenen Form der Anwendung zu benutzen, vielmehr können wir auch alle sonst zur künstlichen Abschwächung der Milzbrandbakterien empfohlenen Mittel und Wege heranziehen. Auf einige dieser Methoden wird bei der Erörterung der praktischen Schutzimpfungsverfahren zurückzukommen sein.

2. Immunisierung mit virulenten Kulturen.

Dass die Anwendung kleinster Mengen virulenter Kultur zur Erzeugung eines Impfschutzes gegen Milzbrand bei hochempfänglichen Tieren, die bereits der Einkeiminfektion zum Opfer fallen, unmöglich ist, und lediglich bei solchen, welche von Haus aus eine gewisse natürliche Resistenz besitzen, in Frage kommen kann, bedarf keiner weiteren Ausführung. Eine Immunisierung von Kaninchen, Meerschweinchen und weißen Mäusen auf diesem Wege verbietet sich daher von selbst. Erwähnung verdient die Angabe von Gabritschewsky, dass Kaninchen, die eine Impfung mit starken Verdünnungen virulenter Bouillonkultur vertragen hatten, bei wiederholter Infektion ohne weiteres zu Grunde gingen.

Bemerkenswert sind neuere Untersuchungen von Manfredi & Viola, welche Kaninchen und Meerschweinchen einer Vorbehandlung mit virulenter Kultur in der Weise unterwarfen, dass sie das Material den Tieren in die vordere Augenkammer einführten.

Auf diesem Wege war es ihnen möglich, geringe Bakterienmengen ohne schädliche Folgen zu verimpfen und unter fortgesetzter allmählicher Steigerung selbst solche Dosen anzuwenden, welche für Kontrolltiere ohne weiteres tödlich gewesen wären. Leider wird die Beweiskraft dieser Beobachtungen, sowie die der weiteren Angabe, dass die so präparierten Individuen auch die subkutane Impfung mit $^1/_5$—$^1/_2$ ccm virulenter Bouillonkultur anstandslos vertrugen, dadurch herabgemindert, dass Kontrollversuche an unbehandelten Tieren nicht vorgenommen wurden; wenigstens fehlt jegliche Angabe dieser Art.

Endlich sei in diesem Zusammenhang einer von mir wiederholt gemachten Beobachtung gedacht, dass Rinder meist die Impfung mit kleinsten Mengen ca. $^1/_{1000}$ Oese virulenter Kultur überstehen und hiernach gegen die Infektion mit größeren, sonst tödlichen Dosen geschützt sind.

3. Immunisierung mit sterilisierten Bakterienprodukten.

Es ist bereits angedeutet worden, dass Pasteur die Toussaintsche Methode unzuverlässig fand. Wurden die Bakterien nämlich thatsächlich, wie Toussaint meinte und wollte, völlig abgetötet, so erwies sich der Impfstoff als unbrauchbar.

Auch Löffler hatte bei genauer Befolgung der von Toussaint gegebenen Vorschriften bei Meerschweinchen, Mäusen und Kaninchen nur Misserfolge zu verzeichnen.

Roux & Chamberland, welche sich späterhin dieser Versuche von neuem und mit großer Sorgfalt annahmen, ermittelten zunächst, dass bei Erhitzen auf 55—58° eine Abtötung der Milzbrandbazillen nicht mit Sicherheit erfolgt. Selbst 1—1½stündige Einwirkung dieser Temperatur ließ die Bakterien unter Umständen noch lebensfähig. Die Anwendung höherer Temperaturen von 100—115° reichte zwar aus, um die aus Milz und Blut von Milzbrandtieren gewonnenen Extrakte sicher zu sterilisieren, doch erwies sich ein derartiges Material selbst in größeren Mengen von 80 ccm zur Immunisierung von Schafen als völlig unwirksam. Schließlich geben Roux & Chamberland eine Methode an, mit der es ihnen thatsächlich geglückt sein soll, eine Immunisierung auf chemischem Wege bei Schafen herbeizuführen. Sie bedienten sich zu diesem Zwecke des Blutes aus Milz und Herz eines an Milzbrand gestorbenen Hammels, das in Röhrchen eingeschmolzen, an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 Stunde auf 58° erhitzt wurde und bei kultureller Prüfung sich nunmehr steril zeigte. Durch wiederholte Vorbehandlung mit steigenden Dosen konnten mehrere Schafe so weit gebracht werden, dass sie der Probeimpfung widerstanden, während die Kontrolltiere prompt eingingen. Jedoch war die erzielte Immunität nur schwach und von kurzer Dauer. Obwohl zur Immunisierung große Mengen sterilen Blutes (über 100 ccm) verwendet worden waren, reagierten die Tiere auf die Probeimpfung allgemein mit heftigem Fieber; einzelne Individuen erlagen sogar der Infektion. Es kommt hinzu, dass auch dieser schwache Grad von Immunität nach 24 Tagen so gut wie erloschen war. Eine einmalige intravenöse Injektion großer Mengen sterilisierten Blutes (80—90 ccm) führte bei Schafen nur zu einem ganz ungenügenden Impfschutz. Alle Versuche endlich, aus Milzbrandblut und Milzbrandmilz auf dem Wege der Filtration oder Alkoholfällung in den Besitz immunisatorisch wirksamer chemischer Substanzen zu gelangen, schlugen vollkommen fehl.

Wooldridge züchtete Milzbrandbakterien in Eiweißlösungen, die aus Thymus- und Hodensubstanz vom Kalbe mittels Alkali gewonnen waren, und will mit derartigen, später durch Kochen bezw. Filtration sterilisierten Kulturlösungen Kaninchen gegen subkutane Milzbrandinfektion immunisiert haben. Die Tiere erhielten 25—30 ccm intravenös eingespritzt. Die Versuche Wooldridges, welche seinerzeit das Interesse der Forschung in höherem Maße in Anspruch nahmen, als bei einer genaueren Betrachtung der Protokolle uns heute eigentlich berechtigt erscheint, gestatten kaum eine Deutung im Sinne echter Immunität, schon deshalb nicht, weil die Probeimpfung der vorbehandelten Kaninchen mit nicht vollvirulenter Kultur erfolgte, und als Kontrolltiere lediglich Meerschweinchen zur Verfügung standen. Die Vermutung, dass es sich in diesem Falle einfach um Resistenzerscheinungen gehandelt habe, wird dadurch geradezu zur Gewissheit, dass Wooldridge selbst später das gleiche Resultat mit den erwähnten Extrakten allein, also ohne Züchtung von Milzbrandbazillen, erreicht haben will. Freilich wurde auch diese letztere Angabe von anderer Seite in Zweifel gezogen (Wright, Gramatschikoff u. a.).

Wyssokowitsch will Kaninchen und Schafe mit sterilisiertem Vaccin I und II gegen Milzbrand immunisiert haben.

Hankin stellte aus Milzbrandkulturen nach besonderer Methode eine Albumose dar, welche bei Mäusen und Kaninchen immunisierende Wirkung äußern sollte. Die Angaben Hankins sind bei späterer Nachprüfung, namentlich durch Petermann, in keiner Weise bestätigt worden, vielmehr zeigte sich, dass die mit dem Albumosepräparat vorbehandelten Tiere, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse, fast ausnahmslos der Milzbrandinfektion ebensogut erlagen, wie die Kontrolltiere. Auch Klemperer erzielte mit einem aus erhitzten Milzbrandkulturen dargestellten Proteïd keine Schutzwirkung bei Kaninchen.

Maltzew hat mit filtrierten Milzbrandkulturen Kaninchen subkutan geimpft, hiernach aber keine Spur von Immunität, sondern anscheinend sogar eine erhöhte Empfänglichkeit der betreffenden Individuen beobachtet.

de Christmas konnte Kaninchen mit Blut und Organen von Milzbrandtieren, nach Abtötung der darin enthaltenen Keime durch Eucalyptusöl, gegen Milzbrand immunisieren. Das gleiche Resultat erhielt er bei Benutzung keimfreier Filtrate einer 5—6tägigen Milzbrandkultur, die in einer aus Eigelb, Eiweiß und alkalischer Bouillon bestehenden Lösung gezüchtet war.

Arloing bediente sich zur Gewinnung der keimfreien Kulturflüssigkeit von Milzbrandbazillen eines möglichst schonenden Verfahrens, indem er unter Vermeidung jeglicher Erhitzung oder Filtration durch einfaches Abhebern von Bouillonkulturen die Bakterienleiber aus dem flüssigen Substrat eliminierte. Durch wiederholte Injektion von je 10 ccm oder einmalige Injektion größerer Mengen gelang es ihm, Lämmer gegen Milzbrand zu immunisieren. Bei Alkoholfällung blieb die wirksame Substanz in Lösung.

Brieger, Kitasato & Wassermann stellten Immunisierungsversuche an einem reichen Tiermaterial von 150 Mäusen und 35 Meerschweinchen an. Sie verfuhren zunächst nach der von Wooldridge angegebenen Methode und züchteten Milzbrandbazillen in Thymus-, Fischsperma- und Lymphdrüsenzellextrakten. Die Kulturen wurden alsdann 10 Minuten bei 100° sterilisiert und nun zur Vorbehandlung von Tieren benutzt, welche verschieden lange Zeit, von 1 Tag bis zu 8 Wochen, intraperitoneale Einspritzungen erhielten. Der Erfolg war ein völlig negativer; in keinem Falle wurde Immunität beobachtet. In einer zweiten Gruppe von Versuchsreihen diente als Impfmaterial Milzbrandmilz, vom Meerschweinchen gewonnen, die mit Thymusextrakt verrieben und hierauf 15 Minuten bei 70° erhitzt wurde. Hier trat ein gewisser Schutzeffekt insofern hervor, als die präventiv geimpften Individuen nach der Probeinfektion zum Teil etwas länger lebten als die Kontrolltiere, zum Teil sogar mit dem Leben davonkamen. Dieses günstige Ergebnis war indessen nur dann zu verzeichnen, wenn zur Infektion eine Kultur benutzt wurde, welche eine etwas herabgesetzte Pathogenität besaß und die Kontrolltiere erst nach 60 Stunden tötete. Bei Impfung mit frischer Milzbrandmilz starben die vorbehandelten Tiere genau so, wie die Kontrolltiere.

Hahn konnte mit Milzbrandplasmin, d. h. den nach der Buchnerschen Methode aus den Bakterienleibern gewonnenen Presssäften, immunisierende Wirkung nicht erzielen.

Morpurgo fand die Galle von Milzbrandtieren (Kaninchen und Meerschweinchen) bei Kaninchen ohne immunisierende Kraft.

Vaerst prüfte Milzbrandkulturen, die durch Vermischen mit Pyocyanaselösung (Emmerich) getötet und aufgelöst worden waren, an Kaninchen. Es zeigte sich nicht die geringste Schutzwirkung, da die Tiere nach energischer

wochenlanger Vorbehandlung der ersten Infektion mit virulentem Material rettungslos zum Opfer fielen.

Casagrandi konnte bei Kaninchen und Meerschweinchen mit den keimfreien Filtraten von Milzbrandkulturen, die in Bouillon oder Albumoselösung gezüchtet waren, Immunität nicht erzielen, dagegen erwiesen sich Filtrate von Kulturen in Alkalialbuminat oder in oxalsaurem Blutplasma für Kaninchen schützend. Durch Pepsinverdauung und Plasmolyse ließen sich aus den Bakterienleibern keine immunisierenden Stoffe gewinnen. Besonders wirksame Substanzen wurden erhalten, wenn die Organe an Milzbrand eingegangener Tiere bei einem Druck von 400 Atmosphären ausgepresst und die Rückstände nun mit physiologischer Kochsalzlösung ausgezogen wurden. Derartige Extrakte vermochten Schafe und Kaninchen, nicht aber Meerschweinchen, sicher gegen Milzbrand zu schützen, eine Eigenschaft, die von Casagrandi zum Teil auf die Nukleohistone der Gewebselemente, zum Teil auf Nukleoproteïde der Milzbrandbazillen zurückgeführt wird.

Endlich sei der Vollständigkeit wegen der Angabe Muzios gedacht, dass aus Leber, Milz und Oedem von Milzbrandkaninchen eine vaccinierende Substanz für Kaninchen gewonnen werden kann, sowie einer bereits vor längerer Zeit von Behring gemachten kurzen Andeutung, wonach Wernicke die Milz von Meerschweinchen, die mit Milzbrand behandelt worden waren, nach Abtötung der darin enthaltenen Milzbrandbazillen erfolgreich benutzt habe, um damit im Körper anderer Meerschweinchen wirksame Antikörper zu erzeugen.

Die Angaben über die immunisierende Wirkung aller derjenigen Stoffe, welche aus den Organen von Milzbrandtieren oder aber aus Milzbrandkulturen unter Ausscheidung der lebenden Infektionserreger dargestellt werden können, sind somit höchst widersprechender Natur. Bei kritischer Sichtung des vorliegenden Beobachtungsmaterials und unter Berücksichtigung aller uns jetzt über Immunisierungsvorgänge bekannten Verhältnisse müssen wir es zum mindesten als fraglich bezeichnen, ob eine Immunisierung gegen Milzbrand auf chemischem Wege, d. h. ohne Mitwirkung lebender Milzbrandbakterien möglich sei. Ein sicherer und entscheidender Beweis dürfte durch die bisher bekannten und soeben im Zusammenhang referierten Versuche noch nicht erbracht sein. Wenn wir von den vielen widersprechenden und negativen Ergebnissen absehen, so ist es ja einer Reihe von Forschern offenbar gelungen, durch Verwendung erhitzter Milzbrandkulturen, sterilisierten Milzbrandblutes, keimfreier Filtrate u. s. w. gelegentlich Tieren einen gewissen Impfschutz zu verleihen, bei dessen Beurteilung wir uns aber die wichtige Frage vorzulegen haben, ob es sich in der That um eine echte Form spezifischer Immunität oder nicht vielmehr um die bekannten Erscheinungen der Resistenzsteigerung gehandelt hat. Fast allgemein finden wir in solchen Fällen hervorgehoben, dass die Vorbehandlung nur einen kleinen Bruchteil der dem Versuch unterworfenen Tiere gerettet habe, bei diesen der Impfschutz aber auch ein ziemlich begrenzter gewesen sei, eine Thatsache, welche gerade weit eher zu Gunsten gesteigerter Resistenz, als im Sinne eigentlicher Immunität aufgefasst werden muss. So betonen bereits Roux & Chamberland, dass ihre mit abgetöteten Kulturen bei Schafen erzielten Erfolge sich doch sehr wesentlich von der z. B. mit den Pasteurschen Vaccins erreichbaren Immunität unterschieden, und Brieger, Kitasato & Wassermann sprechen es gleichfalls ohne weiteres aus, dass die von ihnen beob-

achteten Schutzwirkungen kaum mit wahrer Immunität identifiziert werden können. Es handelt sich eben wohl bei jeder mit keimfreiem Material bewirkten Milzbrandimmunisierung im wesentlichen nur um eine Resistenzerhöhung des Organismus, wie wir sie auch durch Verwendung nicht spezifischen Materials, z. B. Verreibungen oder Extrakte normaler Organe, nach den Ermittelungen von AUJESZKY, CONRADI u. a. jederzeit erreichen können.

Unter diesem Gesichtspunkte dürften auch die in letzter Zeit von EMMERICH und THÖNNESSEN gemachten Mitteilungen über eine Methode der Milzbrandimmunisierung mit Hilfe keimfreien Milzbrandmateriales zu betrachten sein. Sie bedienten sich zur Immunisierung eines »Anthrakase-Immunproteïdins«, dessen Herstellung sich den von EMMERICH & LÖW bereits früher gegebenen Vorschriften auf das engste anschloss. In einer besonders zusammengesetzten Nährlösung wurden Milzbrandbazillen vier Wochen lang zunächst bei 22°, später bei 37° kultiviert, alsdann die obenstehende fast klare Flüssigkeit vom zurückbleibenden Sedimente abgegossen, filtriert, auf etwa ein Zehntel des Volumens eingeengt und gegen Leitungswasser dialysiert. Durch Zusatz von 30 g frischer zerkleinerter Schweinemilz zu einem Liter Flüssigkeit und 0,3 % kohlensauren Kalis wurde das endgiltige Präparat gewonnen. Die hiermit bei Kaninchen und Schafen erzielte und von EMMERICH und THÖNNESSEN als echte Immunität gedeutete Schutzwirkung erscheint aber doch in etwas anderem Lichte, wenn wir lesen, dass die Versuche nur an einer so geringen Anzahl von Tieren, wie neun Kaninchen und fünf Schafen, angestellt wurden, dass von diesen etwa die Hälfte sich als nicht immun erwies, und dass endlich eine Immunität sich überhaupt nur dann nachweisen ließ, wenn eine mäßig virulente Kultur den lange Zeit hindurch vorbehandelten Tieren ein bis zwei Tage nach der letzten Injektion einverleibt wurde, dagegen höchst unvollkommen war, sobald die Infektion etwa eine Woche nach Abschluss der Vorbehandlung und mit einer vollvirulenten Kultur vorgenommen wurde.

Es würde also die Frage der Milzbrandimmunisierung mit Hilfe keimfreien Materials eine weitgehende Analogie, ja fast völlige Uebereinstimmung aufweisen mit den Verhältnissen, wie sie uns bei dem Studium der Giftbildung durch Milzbrandbakterien entgegentreten. Das kann nicht wundernehmen und entspricht durchaus der Erwartung, die man aus theoretischen Gründen hegen musste. Hier wie dort fehlt es zunächst noch an einwandfreien positiven Befunden, und die Möglichkeit einer Milzbrandimmunisierung mit sterilen Kulturprodukten wird vermutlich erst dann in erreichbare Nähe gerückt sein, wenn es der methodischen Forschung gelingen sollte, in den Besitz eines spezifisch wirksamen Milzbrandgiftes zu gelangen. Solange die aus Kultur oder Tierkörper dargestellten Substanzen, alle Milzbrandstoffe intra- und extracellulärer Art der spezifisch toxischen Wirkung ermangeln, dürfte auch auf deren immunisatorische Brauchbarkeit kaum zu rechnen sein.

Worauf die aktive Milzbrandimmunität beruht, und welche Kräfte hierbei im Spiele sind, wird bei der Besprechung des Milzbrandserums noch eingehender zu erörtern sein.



Schutzimpfungsmethoden der Praxis mit Hilfe aktiver Immunisierung.

PASTEURsche Methode. Zur Impfung nach PASTEUR werden Bouillonkulturen des I. und II. Vaccin benutzt. Die Injektion des II. Vaccin hat 12—14 Tage nach der des I. zu erfolgen. Rinder erhalten je 0,25 ccm, Schafe die Hälfte eingespritzt. Als Injektionsstelle soll bei Schafen die Innenfläche der Oberschenkel, bei Rindern die Haut hinter den Schultern benutzt werden. Die Impfung kann auch bei Pferden, Ziegen und Schweinen Anwendung finden. Die Impfstoffe, welche von dem Institut PASTEUR in Paris oder in anderen Ländern von den damit betrauten Laboratorien hergestellt und abgegeben werden, bewahren nur kurze Zeit, höchstens eine Woche, ihre immunisierende Kraft.

Es ist bekannt, dass die nach der ersten Empfehlung dieser Methode alsbald im Großen angestellten Prüfungen zum Teil recht wenig befriedigende Ergebnisse lieferten und deshalb im allgemeinen eine höchst skeptische Beurteilung des Verfahrens zur Folge hatten (R. KOCH, KITT, LESKY u. a.). Bei den Impfungen, wie sie z. B. in den ersten Jahren in Kapuvar, Packisch und an manchen anderen Plätzen vorgenommen wurden, kam es entweder zu Impfverlusten, welche die praktische Brauchbarkeit der Methode doch recht fragwürdig erscheinen ließen, oder aber der Impfschutz erwies sich als ein so wenig ausreichender, dass die präventiv behandelten Tiere später der experimentellen bezw. Spontaninfektion erlagen. Noch im Jahre 1887, auf dem 6. internationalen hygienischen Kongresse in Wien, war das Urteil über den Wert der PASTEURschen Impfungen keineswegs geklärt, und während man auf der einen Seite auf Grund der in Frankreich inzwischen gesammelten Erfahrungen der Anwendung der Methode entschieden das Wort redete (CHAMBERLAND), wurde von anderer Seite (LÖFFLER) der entgegengesetzte oder wenigstens ein weit gemäßigterer und zurückhaltenderer Standpunkt vertreten. Unglücksfälle, wie sie im August des Jahres 1888 sich bei Odessa ereigneten, wo durch Verwechslung der Vaccins mit virulentem Milzbrand zahlreiche Tiere an der Impfung zu Grunde gingen, konnten natürlich nicht der Methode als solcher zur Last fallen, waren immerhin aber kaum geeignet, dem Verfahren zu allgemeinerer Anerkennung zu verhelfen. Trotz alledem haben die PASTEURschen Impfungen im Laufe der Zeit mehr und mehr Feld gewonnen und nach Ueberwindung gewisser, im Anfang wohl vorhandener Mängel in der Herstellung der Vaccins sich ohne Frage als eine recht nutzbringende Maßnahme erwiesen.

Das PASTEURsche Verfahren bedingt heute nur noch mäßige Impfverluste, die sich bei Rindern auf etwa 1 ‰ belaufen dürften, bei Schafen etwas höher stellen. Die Erfolge sind im großen und ganzen befriedigende, und zwar auch wieder bei Rindern bessere als bei Schafen. Jedenfalls ist es in vielen ausgesprochenen Milzbranddistrikten gelungen, eine sehr erhebliche Einschränkung der Seuche herbeizuführen, womit gleichzeitig, wie NOCARD & LECLAINCHE hervorheben, ein Rückgang der Milzbranderkrankungen bei Menschen verbunden zu sein pflegt: »Les médecins de ces pays ne voient pour ainsi dire plus de pustules malignes«.

Als Dauer des Impfschutzes wird im allgemeinen ein Jahr angenommen. Auch soll die Immunität von den geimpften Muttertieren auf

die Jungen vererbt werden. Diese letztere, wissenschaftlich gewiss interessante Thatsache, wie sie namentlich durch CHAUVEAU an Schafen, dann durch VAILLARD an Kaninchen experimentell festgestellt werden konnte, dürfte praktisch ohne erheblichere Bedeutung sein. Die ererbte Immunität ist nach Grad und Dauer nur eng begrenzt.

Einige Zahlen mögen die Verbreitung der PASTEURschen Impfungen in Frankreich und anderen Ländern illustrieren:

Bis 1. Januar 1900 wurden im ganzen mehr als elf Millionen Tiere nach PASTEURscher Methode geimpft, davon über drei einhalb Millionen allein in Ungarn. In Frankreich erstreckt sich die Zahl der jährlichen Impfungen jetzt auf 250000—350000 Schafe und 30000—50000 Rinder und Pferde.

Nach dem Berichte HUTYRAS über die PASTEURschen Impfungen in Ungarn wurden im Jahre 1900 = 8955 Pferde, 190811 Rinder und 246101 Schafe geimpft. In den zwölf Jahren 1889—1900 betrug die Zahl der Impfungen:

39506 Pferde,		
	hiervon fielen an Milzbrand zwischen den beiden Impfungen	41 = 0,1 %
	später innerhalb eines Jahres	36 = 0,09 %
	Gesamtverlust	77 = 0,19 %
718266 Rinder,		
	es starben zwischen den Impfungen . .	174 = 0,02 %
	im Laufe eines Jahres	144 = 0,02 %
	Gesamtverlust	318 = 0,04 %
1247231 Schafe,		
	Verluste zwischen den Impfungen . .	2904 = 0,26 %
	innerhalb eines Jahres	3714 = 0,33 %
	Gesamtverlust	6618 = 0,59 %

In Italien lieferte im Jahre 1899 das serumtherapeutische Institut in Mailand PASTEURsche Vaccins für 79840 Rinder und 143358 Schafe. Die Impfstoffe gelangten besonders in Sardinien zur Anwendung.

Die PASTEURschen Impfungen sind außerdem in Russland, Brasilien, Argentinien, Australien eingeführt.

CHAUVEAUS Methode. Das Verfahren CHAUVEAUS besteht darin, dass eine durch Züchtung bei 38—39° unter gleichzeitigem Druck von 8 Atmosphären abgeschwächte Milzbrandkultur als Vaccin für Schafe, Rinder und Pferde benutzt wird. Die ersten von CHAUVEAU selbst in Arles (Provence) an Schafen ausgeführten Versuche lieferten anscheinend günstige Resultate. Auch von HESS, der diese Methode in der Schweiz zur Anwendung brachte, von ROSSIGNOL u. a. liegen anerkennende Berichte vor. Trotz alledem hat sich das CHAUVEAUsche Impfverfahren in der Praxis weniger bewährt und scheint im Augenblick lediglich in Chile noch weitere Anwendung zu finden. Die CHAUVEAUschen Vaccins werden daselbst in Santiago hergestellt, derart, dass man abgeschwächte Sporen 30 Tage bei 36—37° in Hühnerbouillon kultiviert. Bei vorsichtiger Aufbewahrung sollen diese Impfstoffe mehrere Monate ihre Wirksamkeit bewahren.

Zum Unterschied von PASTEUR genügt eine einmalige Injektion, und zwar $^1/_{20}$ ccm für Schafe, $^1/_{10}$ ccm für Rinder. In der letzten Zeit wurden in Chile durchschnittlich 80000—85000 Tiere pro Jahr geimpft. Die Erfolge bei Rindern werden als gute, bei Schafen als mäßige bezeichnet.

Das namentlich in Russland beliebte Verfahren von Cienkowski schließt sich auf das engste der Pasteurschen Methode an und kann als eine Modifikation der letzteren bezeichnet werden. Es besteht darin, dass die Vaccins I und II wiederholt durch den Körper von Murmeltieren geschickt werden, wodurch nach Cienkowski die Konstanz der Wirksamkeit besser gesichert werden soll. An Stelle der wesentlich nur vegetative Bakterienformen enthaltenden Bouillonkulturen bevorzugt Cienkowski die Sporenvaccins, denen durch Zusatz von zwei Teilen Glycerin zu einem Teil Kultur eine hohe Haltbarkeit verliehen werden kann. Die Sporenvaccins werden namentlich für Versendung nach entfernter gelegenen Orten empfohlen.

Eine Kommission, welche im Auftrage der russischen Regierung im Sommer 1897 die verschiedenen in Russland gebräuchlichen Milzbrandimpfstoffe einer vergleichenden Prüfung zu unterwerfen hatte, spricht sich über die Wirksamkeit der Cienkowskischen Methode außerordentlich lobend aus und will damit günstigere Resultate erzielt haben als bei Benutzung der gewöhnlichen Pasteurschen Vaccins.

Dem Berichte über die Thätigkeit der bakteriologischen Station des Charkower Veterinärinstitutes ist zu entnehmen, dass z. B. im Jahre 1897 in zwölf südwestlichen Gouvernements Russlands 5584 Pferde, 19572 Rinder, 174172 Schafe, 35 Schweine und 2 Maultiere nach Cienkowskis Methode gegen Milzbrand geimpft wurden. Die Sterblichkeit bei Schafen war 0,36 %, bei Pferden 0,25 % und bei Rindern 0,09 %.

Im Veterinärinstitut zu Kasan werden von Lange nach einer unbekannten Methode Milzbrandvaccins hergestellt, die im Prinzip wohl den Pasteurschen gleichen dürften. Sie gelangen als Bazillen- oder Sporenvaccins (mit Glycerin konserviert) zur Anwendung. Im Jahre 1900 wurden vom Institut Langes Impfstoffe abgegeben für 41166 Rinder, 40015 Pferde, 32726 Schafe, 1121 Kamele, 297 Schweine, 64 Ziegen, 2 Maulesel. Nach den Untersuchungen der oben bereits erwähnten russischen Kommission sind die Leistungen des Langeschen Verfahrens nur mäßige.

Mendez giebt für die Herstellung der Pasteurschen Vaccins ganz besondere, bis in alle Einzelheiten ausgearbeitete Vorschriften, nach denen von ihm die Impfstoffe in Buenos-Aires bereitet werden. Die Wirkung und Haltbarkeit der Vaccins soll bei diesem Verfahren eine besonders gute sein. Die Zusammensetzung eines in den letzten Jahren von ihm empfohlenen und auch in Argentinien bereits mehrfach versuchten neuen Impfstoffs, den er als »vacuna argentina unica« bezeichnet, ist von Mendez nicht näher bekanntgegeben. Die Methode bedingt nur eine einmalige Impfung, die nicht lediglich wie alle bisher besprochenen Methoden zu prophylaktischen Zwecken, sondern auch zur Heilung erkrankter Tiere geeignet sein soll. Vermutlich dürfte an Stelle eines rein aktiv immunisierenden Vaccins eine Mischung von Kultur und Immunserum zur Anwendung gelangen.

Meloni, Assistent der Veterinärschule in Neapel, gewinnt abgeschwächte Kulturen nicht durch Züchtung bei höherer Temperatur, sondern auf chemischem Wege, hält sich im übrigen aber durchaus an das Pasteursche Verfahren. Die Vaccins werden in verschiedenen Virulenzgraden für Lämmer, erwachsene Schafe und Rinder hergestellt. In Italien sollen mehr als 100000 Tiere nach dieser Methode mit gutem Erfolge geimpft worden sein.

In Ungarn werden neuerdings von Deutsch Sporenvaccins hergestellt, die durch Aufschwemmung alter Agarkulturen in einer Salz-Glycerin-Wassermischung bereitet werden und Wochen und Monate haltbar sein sollen. Eine zweimalige Impfung mit 12tägiger Pause, wie bei Pasteur, ist erforderlich. Schafe erhalten 0,1 ccm, Pferde und Hornvieh 0,2 ccm. Im Jahre 1901/2

wurden in Ungarn 102 860 Schafe, 106 650 Rinder, 3880 Pferde nach Deutsch geimpft, die Verluste im Impfjahre betrugen 0,12 % für Schafe, 0,03 % für Rinder und 0,026 % für Pferde.

b) Passive Immunisierung.

Die ersten Versuche einer Serumimmunisierung gegen Milzbrand wurden von Ogata & Jasuhara unternommen, welche für diesen Zweck das Blut von zwei natürlich immunen Tierarten benutzten, nämlich Frosch- und Hundeblut. Sie berichteten, dass sie imstande waren, Mäuse gegen die Impfung mit abgeschwächtem Milzbrand (»Mäusemilzbrand« zu schützen, wenn den Tieren geringe Mengen des Blutes 72 Stunden vorher bis zu 5 Stunden nachher injiziert wurden, und wollen bei Meerschweinchen und Kaninchen auf demselben Wege Immunität selbst gegenüber virulentem Milzbrand erzielt haben.

Eine Nachprüfung dieser Angaben von den verschiedensten Seiten (Pane, Bergonzini, Serafini & Erriquez, Petermann, Lazarus & Weyl u. a.) hat die eben erwähnten Befunde indessen keineswegs bestätigt, vielmehr zu dem einstimmigen Resultat geführt, dass das Blut bezw. Blutserum natürlich immuner oder wenigstens mit einer gewissen Resistenz ausgestatteter Tiere, wie Frosch, Hund, Ratte, Huhn u. s. w. jeder immunisierenden Fähigkeit ermangelt. Es kann hinzugefügt und bereits an dieser Stelle ausdrücklich hervorgehoben werden, dass die völlige immunisatorische Unwirksamkeit des normalen Serums nicht nur für die von Natur mehr oder minder refraktären, sondern auch für hochempfängliche Tiere, wie Kaninchen, Meerschweinchen, Rinder u. s. w. als erwiesen anzusehen ist (Sclavo, Marchoux, Sobernheim, Schubert).

Offenbar handelte es sich bei den Beobachtungen von Ogata & Jasuhara, wenn wir sie nicht einfach als fehlerhafte ansehen wollen, um Verhältnisse, wie sie durch Hankin, Behring und namentlich durch Metschnikoff & Roux für das Rattenserum erkannt worden sind. Es gelingt nämlich Mäuse gegen Milzbrand zu schützen, sobald man dem Serum innerhalb oder außerhalb des Körpers eine direkte Einwirkung auf die Bakterien gestattet. Ein solcher Erfolg, der besonders dann in die Augen springt, wenn Mischungen von Serum und Kultur den Tieren injiziert werden, hat natürlich mit eigentlicher Immunisierung nichts zu thun, sondern beruht lediglich auf den bakterientötenden oder bakterienschädigenden Einflüssen des Serums.

In dem Blute künstlich immunisierter Tiere sind spezifische Schutzstoffe zum ersten Male im Jahre 1895 durch Sclavo und Marchoux nachgewiesen worden. Beide kamen etwa gleichzeitig und unabhängig voneinander zu dem Resultat, dass das Serum von Tieren, die einer längeren, hochgradigen aktiven Immunisierung unterworfen werden, imstande ist, anderen Individuen ausgesprochenen Schutz gegen Milzbrand zu verleihen.

Sclavo benutzte anfänglich das Serum eines Hammels, der nach längerer Behandlung schließlich die Infektion mit mehreren Agarkulturen ohne erhebliche Krankheitserscheinungen zu überwinden vermochte, und konnte mit geringen Mengen von 2 ccm Kaninchen mit Sicherheit gegen eine Milzbrandinfektion schützen, der unbehandelte Kontrolltiere in etwa 48 Stunden erlagen. Ja es glückte sogar, die infizierten Tiere auch dann noch zu retten, wenn das Serum bis zu 12 Stunden nach der Infektion injiziert wurde. Das Serum eines in ähnlicher Weise vor-

behandelten Lammes war weniger wirksam. Dagegen wurde in späteren Versuchen (1896) von einem Esel, der sich unter den zur Serumerzeugung geprüften Tierarten am besten bewährte, ein ganz besonders hochwertiges Serum gewonnen.

Marchoux gewann sein Milzbrandserum teils von Kaninchen, teils von einem Hammel. Die Kaninchen, die nach Vorbehandlung mit den Pasteurschen Vaccins gegen virulenten Milzbrand derart immunisiert worden waren, dass sie schließlich die enormen Mengen von 20 ccm virulenter Kultur vertrugen, lieferten ein Serum, das in gewissen Mengen (6 ccm) andere Kaninchen vor der tödlichen Wirkung einer 24 Stunden später erfolgenden Milzbrandinfektion zu schützen vermochte. Ein noch stärker wirksames Serum war das des Hammels, von dem bereits 1 ccm sich als schützende Dosis erwies. Ein sehr wesentlicher Unterschied gegenüber Sclavo besteht in den Angaben Marchouxs jedoch insofern, als die Schutzkraft des Milzbrandserums lediglich dann hervortreten sollte, wenn es sich um eine Infektion mit sporenfreiem Material, in Gestalt des asporogenen Milzbrandes, handelte, während Sclavo das Milzbrandserum sowohl gegenüber Milzbrandbazillen wie Milzbrandsporen immunisatorisch wirksam gefunden hatte.

Die Angaben von Sclavo und Marchoux konnte ich bald durch eigene Versuche nach ihrem Hauptinhalt bestätigen und gleichfalls mit dem Serum eines hochimmunen Hammels bei Kaninchen spezifische Schutzwirkungen auslösen. Nur bezüglich des Grades der Leistungsfähigkeit gelangte ich zu etwas abweichenden Ergebnissen, indem ich das Serum zwar geeignet fand, den Tod der Versuchstiere (Kaninchen) längere Zeit, gelegentlich bis zu 8 Tagen, zu verzögern, nicht aber endgültig zu verhindern. Die Resultate waren bei Bazillen- und Sporeninfektion genau die gleichen. Die Vermutung, dass nicht die Minderwertigkeit des Serums, sondern vorwiegend die Virulenz der Prüfungskultur in Verbindung mit der hohen Empfänglichkeit der Versuchstiere für den unzureichenden Immunisierungseffekt verantwortlich zu machen sei, wurde durch die weitere Entwicklung der Dinge in der That durchaus bestätigt. Zwar vermag man mit Hilfe sehr hochwertiger Sera bessere Resultate zu erzielen und Kaninchen vor dem Tode zu schützen, doch stößt ein sicherer Erfolg auf nahezu unüberwindliche Schwierigkeiten. Am meisten empfiehlt es sich, entsprechend einem Vorschlage Sclavos die Seruminjektion intravenös vorzunehmen, wodurch es thatsächlich gelingt, eine größere Anzahl von Kaninchen gegen die subkutane Impfung mit virulentestem Material zu schützen, besonders dann, wenn die Infektion etwa gleichzeitig oder höchstens kurze Zeit nach der Serumeinverleibung vorgenommen wird. Nur treten auch hier Einflüsse individueller Art sehr bedeutend in den Vordergrund, insofern als der Verlauf gewöhnlich ein unregelmäßiger ist, streng gesetzmäßige Beziehungen zwischen Serummenge und Schutzwirkung vermisssen lässt und dadurch charakterisiert erscheint, dass die aus einer Versuchsreihe überlebenden Tiere nun keineswegs diejenigen zu sein pflegen, welche die größte Serumdosis erhalten hatten.

Versuche, wie sie durch Schubert neuerdings unternommen wurden, in der Absicht, die im Kaninchenkörper offenbar ungenügende Komplettierung des Milzbrandserums durch geeignete Maßnahmen zu unterstützen, kamen auch zu keinem befriedigenderen Resultat. Wurde das Milzbrandserum mit normalem Serum (Komplement) gemischt und nach

einstündiger Aufbewahrung im Brütschrank den Tieren injiziert, oder aber Serum und Kultur zum Zwecke möglichst fester Bindung des Ambozeptors und energischer »Sensibilisierung« der Bakterien im Reagenzglase erst 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur miteinander in Berührung gebracht und so zur Injektion benutzt, so blieb es doch stets bei jenem unregelmäßigen, von der Serumdosierung unabhängigen Verlaufe, ein Beweis, dass lediglich in den Tieren selbst, nicht in dem Serum, die Ursachen dieser schwankenden Ergebnisse gesucht werden müssen.

Für die Wertbestimmung eines Milzbrandserums fällt dieser Umstand natürlich höchst unangenehm und erschwerend ins Gewicht. Eine ganz exakte Titrierung etwa nach Art des für antitoxische Sera so vorzüglich funktionierenden Prüfungsmodus ist hier eben nicht möglich. Kaninchen liefern noch relativ die besten und, wie ich mich durch zahlreiche Prüfungen überzeugt habe, für eine annähernde Bestimmung des Serumwertes praktisch völlig ausreichende Ergebnisse. Wenn z. B. von 6 Kaninchen, die mit steigenden Mengen von 1—6 ccm Serum intravenös behandelt und kurz darauf mit $^1/_{1000}$ Oese virulenter Milzbrandkultur subkutan geimpft werden, die Hälfte oder gar mehr mit dem Leben davonkommen, auch die übrigen später als die Kontrolltiere sterben, so ist dies ein Resultat, wie es nur von einem hochwertigen Serum zu erwarten ist. Statt der virulenten Kultur etwa eine schwächere zu benutzen, ist nicht ratsam, weil damit zwar die Zahl der überlebenden Individuen erhöht werden kann, der Tod der Kontrolltiere aber sofort unsicher wird. Auch bin ich von der Verwendung von Ratten, die sich anfänglich besser zu bewähren schienen, später wieder abgekommen. Man erhält auch hier keine exakteren Werte als bei Kaninchen. Die Immunisierung gelingt leicht, entbehrt aber der strengen Gesetzmäßigkeit.

Eine Immunisierung von Meerschweinchen ist nur gegenüber abgeschwächten Kulturen möglich. So ist es Sclavo gelungen, diese Tiere durch hochwertiges Serum zu schützen, sobald er die Infektion mit dem I. Vaccin und in einer Dosis vornahm, dass die Kontrolltiere nicht vor dem 3. Tage zu Grunde gingen. Gegenüber virulenten Kulturen haben Marchoux, Mendez u. a. sich bei Meerschweinchen vergeblich bemüht. Es stimmen eben alle Beobachter darin überein, dass neben der Tierart die Virulenz der Kultur gerade bei kleineren Laboratoriumstieren als Faktor von ausschlaggebender Bedeutung zu betrachten ist, und ohne Zweifel sind auch Schutz- und Heilerfolge, wie sie Mendez mit so winzigen Dosen von 0,05—0,5 ccm bei Kaninchen erreicht haben will, nicht anders als durch Verwendung eines nur mäßig virulenten Milzbrandstammes zu erklären.

Als ein weiterer und namentlich in praktischer Hinsicht wichtiger Fortschritt musste es angesprochen werden, als sich zeigte, dass Schafe durch spezifisches Serum mit Sicherheit gegen Milzbrand immunisiert werden können. Der erste Versuch dieser Art wurde von mir in der Weise angestellt, dass 3 Tiere größere Serummengen (50—200 ccm) subkutan erhielten und nach 24 Stunden mit virulentem Milzbrand infiziert wurden; ein 4. Tier erhielt 24 Stunden vor der Infektion 25 ccm Serum und nachträglich wiederholte Einspritzungen von je 10 ccm Serum; ein 5. Tier endlich wurde erst 1 Stunde nach der Impfung in Behandlung genommen und mehrfach mit größeren Serummengen injiziert. Sämtliche Tiere kamen mit dem Leben davon, während zwei zur Kontrolle mit 100 bezw. 200 ccm normalen Hammelserums behandelte Schafe der Infektion innerhalb kürzester Frist (36 bezw. 47 Stunden) und unter typischen Erscheinungen erlagen.

Den hiermit erbrachten Beweis für die prophylaktische, ja, wie es schien, sogar therapeutische Wirksamkeit des Milzbrandserums bei Schafen konnte ich später durch wiederholte Experimente gleicher Art unter Verwendung geringerer Serummengen von neuem festigen und im weiteren Verlauf auch auf Rinder ausdehnen. Von anderer Seite folgten bald bestätigende Beobachtungen (Mendez, Sclavo). Sclavo namentlich zeigte, dass es durch intravenöse Injektion eines wirksamen Serums (10 ccm) unter Umständen gelingt, Tiere auch dann noch zu retten, wenn die Milzbrandbakterien bereits in die Blutbahn übergetreten sind.

Wie bereits an früherer Stelle erwähnt, schützte die Serumimmunisierung Schafe auch gegen die Fütterung mit sporenhaltigem Material.

Gewinnung des Milzbrandserums.

Von allen Seiten ist übereinstimmend konstatiert worden, dass spezifische Schutzstoffe im Blute künstlich immunisierter Individuen lediglich dann zur Entwicklung gelangen, wenn es sich um eine äußerst hochgradige aktive Immunität handelt. So erklären sich die völlig ergebnislosen Versuche, die Gabritschewsky schon vor Jahren mit Gewebssaft aus Muskeln und inneren Organen, sowie Blut von Kaninchen anstellte, die nach der Methode Roux-Chamberland immunisiert worden waren. Auch Rinder und Schafe, welche einfach der Pasteurschen Schutzimpfung unterworfen werden oder selbst eine einmalige Infektion mit virulenter Milzbrandkultur überstanden haben, besitzen noch kein spezifisch wirksames Serum. Ja selbst das Ueberstehen einer Spontanerkrankung ist nicht ausreichend, um im Blute der Tiere wirksame Antikörper in nennenswerter Menge zu erzeugen, und auch im Blute von Menschen, die von einer schweren Milzbranderkrankung genesen sind, können derartige Schutzstoffe nicht nachgewiesen werden (Kossel, Sobernheim). Erst bei exzessiver Steigerung der Immunität durch Einverleibung enormer Virusmengen kommt es allmählich zu spezifischen Blutveränderungen.

Für die Gewinnung eines hochwertigen Milzbrandserums ist die Wahl der Tierart nicht ohne Bedeutung, wobei überdies, genau wie bei der Erzeugung anderer Immunsera, individuelle Verschiedenheiten eine große Rolle spielen. Unter den von mir verwendeten Tierarten, nämlich Rindern, Pferden und Schafen, scheinen die letzteren in Bezug auf Wirksamkeit des Serums die beste Ausbeute zu liefern, während Sclavo von Eseln das stärkste Milzbrandserum gewonnen haben will. Auch von anderer Seite wird vielfach hervorgehoben, dass diejenigen Tiere, welche von Natur aus gegen Milzbrand ziemlich resistent sind, nach weiterer künstlicher Immunisierung meist bessere Antikörperproduzenten zu sein pflegen, als die empfänglicheren und daher a priori vielleicht geeigneter erscheinenden Tierarten. So hat beispielsweise Sawtschenko Ratten und Hunde mit bestem Erfolge zur Darstellung eines kräftigen Milzbrandserums benutzt, und de Nittis hat die interessante, bereits früher durch Wernicke gemachte Beobachtung bestätigen können, dass das Serum künstlich immunisierter Tauben bei Mäusen und Meerschweinchen gegenüber der Infektion mit Vaccin II ausgesprochene Schutzwirkung entfaltet, während ein von Meerschweinchen gewonnenes Immunserum sich bei den gleichen Tierarten als völlig unzulänglich erwies.

Was endlich den Gang der Immunisierung bei den zur Serumerzeugung bestimmten Tieren anlangt, so ist das hierbei übliche Verfahren durchaus identisch mit den auch sonst bei der Serumbereitung bewährten Maßnahmen. Die Tiere werden zunächst gegen virulenten Milzbrand gefestigt, sei es, dass

man sie nach der PASTEURschen Methode, oder aber durch Milzbrandserum, oder endlich durch kombinierte Vorbehandlung mit gleichzeitiger Einspritzung von Serum und Kultur für die weiteren Schritte vorbereitet. Ist eine Impfung mit virulenter Kultur erst einmal überstanden, so kann die Steigerung der Immunität relativ leicht bewirkt werden. In 2—3 Monaten vertragen die Tiere gewöhnlich schon mehrere Massenkulturen. Pferde und Rinder lassen sich etwas energischer und rascher vorwärtsbringen als Schafe. Die Tiere werden am besten in 10—14tägigen Intervallen mit immer größeren Mengen virulenter Kultur geimpft, wobei nach allen bisherigen Erfahrungen die subkutane Injektion sich zweifellos am besten bewährt. Intravenöse Injektionen fördern den Gang der Immunisierung nicht mehr als subkutane, werden sogar im Gegenteil meist weit schlechter vertragen und können selbst gelegentlich den Tod bereits stärker immunisierter Individuen herbeiführen.

Ob Bouillonkulturen der Milzbrandbakterien oder Kochsalzaufschwemmungen von Agarkulturen benutzt werden, scheint von größerer Bedeutung nicht zu sein, obwohl natürlich der letztere Operationsmodus der einfachere und bequemere ist.

Auf die einzelnen Injektionen reagieren die Tiere einige Tage mit mehr oder minder starkem Fieber. Es ist wiederholt aufgefallen, dass ohne nachweisliche Ursache und ohne sichtliche Veränderung in dem Allgemeinbefinden der Tiere oftmals in einem späteren Stadium, etwa 8—10 Tage nach der Injektion, eine erneute plötzliche aber rasch vorübergehende Temperatursteigerung auftritt. Auch von örtlicher Reaktion pflegen die Kulturinjektionen gefolgt zu sein, und man kann bei Pferden und Rindern, etwas seltener schon bei Schafen, gelegentlich Anschwellungen an der Injektionsstelle von sehr erheblicher Ausdehnung beobachten.

Die Blutentnahme wird am besten 2—3 Wochen nach der letzten Einspritzung vorgenommen.

Die Haltbarkeit des Milzbrandserums ist eine ganz außerordentliche. Unter Karbolzusatz bewahrt es in der Regel jahrelang seine Wirksamkeit in fast unveränderter Stärke.

Wirkungsweise des Serums.

Da nach dem ganzen Charakter der Milzbrandinfektion die septikämische Verbreitung der Krankheitserreger die Hauptrolle spielt, das Moment der Giftwirkung dagegen in den Hintergrund tritt, werden wir wohl nicht fehlgehen, wenn wir die künstlich erzeugte Immunität auf antibakterielle Einflüsse zurückführen. Es sei indessen schon hier vorausgeschickt, dass ein sicherer Beweis für eine solche Annahme bisher nicht erbracht ist und antibakterielle Wirkungen des Milzbrandserums durch die sonst bewährten Methoden innerhalb oder gar außerhalb des Tierkörpers nicht aufgedeckt werden können.

Die baktericide Kraft, welche das Milzbrandserum auf Milzbrandbakterien im Reagenzglase ausübt, ist in keiner Weise unterschieden von der des normalen Serums der gleichen Tierart. Ein von Schafen, Rindern oder Pferden gewonnenes Milzbrandserum verhält sich in dieser Hinsicht zu den Bakterien einer virulenten Kultur oder des Vaccin I und II genau so, wie normales Rinder-, Hammel- und Pferdeserum (SOBERNHEIM). Für Ratten- und Hundeserum hat SAWTSCHENKO durchaus analoge Verhältnisse ermittelt und gezeigt, dass das Rattenserum in jedem Falle stark bakterientötend auf Milzbrandbazillen einwirkt, gleich-

giltig, ob es normalen oder immunisierten Individuen entstammt, während Hundeserum in beiden Fällen bakterienfeindliche Eigenschaften vermissen lässt.

Auch gewisse Formveränderungen, welche sich bei Zusatz des Serums zu Milzbrandkulturen oder aber bei direkter Züchtung von Milzbrandbakterien im Serum beobachten lassen, entbehren der spezifischen Bedeutung. Man kann, wie ich feststellte, z. B. unter der Einwirkung des Hammelserums eine eigentümliche Aufquellung und Auffaserung der Bakterien wahrnehmen, wobei die zu längeren Fäden ausgewachsenen Elemente zunächst verdickt erscheinen und namentlich eine Verbreiterung der äußeren Schicht nach Art einer Kapselbildung erkennen lassen. Diese Veränderungen, welche in einem späteren Stadium von Degenerations- und Zerfallserscheinungen des Bakterienprotoplasmas, verbunden mit ungenügender Färbbarkeit, gefolgt zu sein pflegen, konnte ich indessen mit normalem Serum anscheinend in der gleichen Weise wie mit dem Serum immuner Tiere zur Darstellung bringen, so dass sie zur Erklärung der spezifisch wirksamen Kraft des Milzbrandserums kaum herangezogen werden dürften.

Auch innerhalb des Tierkörpers lässt sich eine antibakterielle Wirkung des Milzbrandserums nicht ohne weiteres beobachten. In einer Reihe von Versuchen, welche so angestellt wurden, dass nach Art des Pfeifferschen Versuchs gewisse Mengen von Serum mit Milzbrandbakterien im Reagenzglase gemischt und nun Tieren intraperitoneal injiziert wurden, gelang es mir nicht, irgend welche spezifischen Vorgänge wahrzunehmen. Die Einspritzung dieser Mischungen, die bei Kaninchen mit virulenter Kultur, bei Meerschweinchen mit abgeschwächter Kultur (Vaccin II) hergestellt wurden, löste in der Peritonealhöhle im allgemeinen keine anderen Prozesse aus, als sie unter dem Einfluss normalen Serums auch bei den Kontrolltieren zu beobachten waren. Im besonderen vermochte ich mich nicht zu überzeugen, dass die Phagocytose, wie dies Marchoux gefunden haben will, eine ausschlaggebende Rolle spielt und die Wirkung des Milzbrandserums von der des normalen Serums etwa fundamental scheidet. Oft war die Thätigkeit der Phagocyten bei den Kontrolltieren fast noch in höherem Maße ausgeprägt, als bei den eigentlichen Versuchstieren. Auch die eben geschilderten morphologischen Veränderungen waren bei dieser Versuchsanordnung in den aus der Peritonealhöhle gewonnenen Präparaten in vielen Fällen nachweisbar, entbehrten aber gleichfalls des spezifischen Charakters.

In Einklang mit diesen Beobachtungen stehen im großen und ganzen auch Befunde, wie sie Werigo bei seinen Untersuchungen über das Schicksal der Milzbrandbazillen im Körper immunisierter Kaninchen erhoben hat. Werigo ist zwar geneigt, der Phagocytose einen wesentlichen Anteil an der Vernichtung der dem Organismus zugeführten Bakterien zuzuschreiben, findet sie aber auch bei normalen Kaninchen vom Beginn der Infektion an wirksam. Nur scheint ihm bei immunen Tieren die Abtötung der Bakterien sicherer, rascher und energischer zu erfolgen.

Das Wesen der Milzbrandimmunität und der spezifischen Milzbrandantikörper stellt sich aber noch dunkler und rätselvoller dar, wenn man den Verlauf der Infektion bei hochimmunen Individuen genauer kontrolliert. So lässt sich z. B. bei immunisierten Schafen, die eine subkutane Infektion von 4—5 Massenkulturen erhalten haben, in dem Infiltrat der Impfstelle die Anwesenheit von Milzbrandbazillen kulturell und selbst mikroskopisch tage-, mitunter eine

Woche lang nachweisen, ein Zeichen, dass die Abtötung sich keineswegs in besonders rascher Weise zu vollziehen pflegt. Nach METSCHNIKOFF gelingt es, bei immunisierten Ratten oft noch nach 14 Tagen aus dem subkutanen Exsudat, das reiche Mengen von Phagocyten enthält, Milzbrandbazillen zu züchten, und MARCHOUX vermochte die Lebensfähigkeit von Milzbrandsporen in einem lokalen Infiltrat sogar nach 70 Tagen durch das Kulturverfahren zu konstatieren.

Die Vermutung, dass die virulenten Bakterien, wenn sie im Körper der immunisierten Individuen auch nicht zu Grunde gehen, so doch wenigstens alsbald eine Abschwächung erfahren, hat durch experimentelle Beweise bisher nicht gestützt werden können. Längere Züchtung virulenter Milzbrandbazillen in dem Immunserum beeinflusst deren pathogene Wirksamkeit nicht anders als der Aufenthalt in normalem Serum, wie Versuche mit Hammel-, Rinder- und Pferdeserum gezeigt haben und DE NITTIS auch für das Serum immunisierter Meerschweinchen konstatieren konnte. Eine geringe Abschwächung, welche DE NITTIS in vitro bei Einwirkung des Immunserums von Tauben gefunden zu haben glaubt, ist bei der von ihm gewählten Versuchsanordnung nicht ganz überzeugend. Zudem äußerten Milzbrandbazillen, die immunisierten Tauben injiziert und 9—24 Stunden nach der Infektion dem Gewebssaft der Impfstelle wieder entnommen wurden, bei Verimpfung auf Mäuse und Meerschweinchen vollste Virulenz. Auch die Angabe von SANFELICE, dass Sporenseidenfäden, die einem passiv immunisierten Kaninchen subkutan eingeführt und nach 15—20 Minuten entfernt wurden, sich für Kaninchen nicht mehr virulent zeigten, kann ohne weiteres nicht im Sinne einer Abschwächung gedeutet werden.

Man könnte nach alledem wohl glauben, dass die Wirkung des Milzbrandserums vielleicht darauf beruhe, die Milzbrandbazillen an Ort und Stelle zu fixieren und ihren Einbruch in die Blutbahn zu verhindern. Eine derartige, z. B. auch von SANFELICE geteilte Auffassung würde im allgemeinen den thatsächlichen Befunden entsprechen, doch lassen sich wiederum einzelne hiermit schwer vereinbare Beobachtungen anführen, nämlich Fälle, in denen das Blut immunisierter Tiere 8—12 Tage nach der Infektion von Bakterien geradezu wimmelt. Sollten etwa doch antitoxische Kräfte im Spiele sein?

Ueber Agglutination lauten die Angaben bei dem Milzbrandserum recht widersprechend. Es ist sicher, dass oft genug eine agglutinierende Einwirkung des Serums auf Milzbrandbazillen mikroskopisch und makroskopisch zu beobachten ist, ebenso sicher aber auch, dass bei der Unbeweglichkeit der Bazillen und ihrer großen Neigung, sich schon von vornherein in knäuelartigen Verbänden anzuordnen, die Beurteilung des Agglutinationsvorganges vielfach keine leichte Aufgabe darstellt. Immerhin erhält man mit manchem Serum selbst in stärkeren Verdünnungen deutliche Agglutination. Für eine spezifische, lediglich oder gar regelmäßig dem Immunserum zukommende Eigenschaft vermag ich aber diese Wirkung zunächst noch nicht zu halten, da sie einmal sehr häufig selbst bei hochwertigen Milzbrandseris vermisst wird, dann aber auch nicht selten bei dem Serum völlig normaler Individuen beobachtet werden kann. So giebt DE NITTIS zwar an, dass normales Taubenserum keine agglutinierenden Fähigkeiten besitzt, während dasjenige künstlich immunisierter Tauben sich ihm in Verdünnungen von 1 : 50 deutlich wirksam zeigte, doch fand SAWTSCHENKO eine derartige spezifische Differenz bei Pferdeserum und Hundeserum nicht ausgeprägt. Pferdeserum wirkte in jedem

Falle agglutinierend, gleichgiltig, ob es normalen oder präventiv geimpften Tieren entstammte, während umgekehrt Hundeserum beider Kategorien niemals diese Fähigkeit äußerte.

Die Prüfung der Agglutinationskraft gegenüber den abgeschwächten Stämmen des Pasteurschen Vaccin I und II, die gewöhnlich nicht zu fadenförmigen Elementen auswachsen, eine mehr homogene Beschaffenheit der Bouillonkulturen aufweisen und daher von vornherein für den angedeuteten Zweck vielleicht geeigneter erscheinen dürften, vermag auch keine schärferen Unterschiede hervorzubringen. Man kann vielmehr die auffällige Thatsache konstatieren, dass ein Serum z. B. die Bakterien des virulenten Milzbrandes und des I. Vaccin agglutiniert, nicht aber die des II. Vaccin, während ein anderes vielleicht den virulenten Milzbrand und das II. Vaccin unbeeinflusst lässt, dagegen mit den Kulturen des I. Vaccin eine deutliche Agglutination ergiebt.

Nach Gengou wird Vaccin I schon durch eine Reihe verschiedener normaler Sera, wie Meerschweinchen-, Rinder-, Hunde- und Menschenserum agglutiniert. Diese Agglutinationskraft erfährt bei Tieren, welche einmal oder auch wiederholt mit Injektionen des Vaccin I behandelt werden, eine ganz außerordentliche Steigerung, wie übereinstimmend für Meerschweinchen, Hund und Ziege konstatiert werden konnte. Da andererseits eine Impfung mit virulentem Milzbrand bei Individuen der gleichen Tierarten eine Erhöhung der Agglutinationskraft des Serums für Vaccin I nicht zur Folge hatte, so ist Gengou geneigt, in der Milzbrandagglutination eine nur den einzelnen Bakterienstamm, nicht aber die ganze Bakterienart treffende Wirkung zu erblicken (»Agglutination spécifique pour la race microbienne injectée et non pour l'espèce«).

Man wird diese Beobachtungen ohne anderweitige Nachprüfung und Bestätigung noch mit einer gewissen Reserve aufnehmen müssen, um so mehr als Malvoz die gleichen Resultate bei Einwirkung von gewöhnlicher Bouillon oder keimfreien Filtraten von Milzbrandkulturen erhalten und auch hier konstatiert haben will, wie die »beweglichen« Bazillen des I. Vaccin ihre Beweglichkeit einbüßen und sich zu Haufen vereinigen. Die Annahme ist zunächst wohl nicht ungerechtfertigt, dass bei den Gengouschen Versuchen die Pseudoagglutination eine Rolle gespielt haben könnte.

Wenn auch das Phänomen der Agglutination gerade für den Milzbrand noch weiterer Klärung bedarf, so lässt sich heute schon so viel sagen, dass ein Parallelismus zwischen agglutinierender und immunisierender Kraft des Serums auf keinen Fall besteht, und die vorhandene oder aber fehlende Agglutinationswirkung auf den Immunitätsgrad des serumliefernden Tieres durchaus keinen Rückschluss gestattet.

Praktische Anwendung des Milzbrandserums.

Das Milzbrandserum kann mit Erfolg zur Schutzimpfung von Schafen, Rindern und Pferden angewendet werden. Diese Form der passiven Immunisierung wird sich namentlich unter solchen Verhältnissen empfehlen, wo es darauf ankommt, möglichst rasch einen Impfschutz zu schaffen, nicht aber etwa eine längerdauernde Immunität zu bewirken. So wurde das Milzbrandserum vielfach bei plötzlichem Ausbruch der Seuche in einem Rinder-, Schaf- oder Pferdebestande be-

nutzt, um der Krankheit mit einem Schlage Einhalt zu thun und die noch nicht ergriffenen, aber sichtlich bedrohten Tiere sofort vor weiterer Gefahr zu schützen. Die Erfahrung hat gelehrt, dass durch Mengen von 20—25 ccm, die den Tieren subkutan injiziert werden, sich eine kräftige und unter Umständen für viele Wochen, ja selbst einige Monate (2—3) ausreichende Immunität erzielen lässt (SOBERNHEIM).

Das Milzbrandserum bietet aber den weiteren Vorteil, dass es auch als Heilmittel wirksam ist, und hat sich bereits in einer großen Zahl von Fällen zur Rettung erkrankter Tiere (Schafe, Rinder, Pferde) in hervorragendem Maße bewährt. Je nach Schwere und Stadium der Erkrankung gelingt es, durch die Injektion von 25—50—100—150 ccm Tiere zu retten; selbst allerschwerste Erscheinungen und geradezu verzweifelte Fälle sind, wie ich wiederholt gesehen habe, durch Milzbrandserum mit bestem Erfolge zu behandeln, wenn man größere Serummengen mehrfach injiziert. DEUTSCH empfiehlt, für Heilzwecke bei Rindern täglich bis zur Genesung 20 bis 30 ccm Serum intravenös oder subkutan zu injizieren. MENDEZ will bei Schafen und Rindern schon mit 10—20 ccm Serum eklatante Heilerfolge erreicht haben, neuerdings sogar über ein Serum verfügen, das in Mengen von $^1/_2$—1 ccm bei Schafen und Rindern Heilkraft äußern soll.

Beim Menschen ist die Serumtherapie des Milzbrandes etwa zu gleicher Zeit von SCLAVO und MENDEZ in Angriff genommen worden. Nach der Anweisung SCLAVOS sind 30—40 ccm, an 3—4 Stellen verteilt, subkutan zu injizieren; nach 24 Stunden, wenn keine Besserung der lokalen oder allgemeinen Erscheinungen eingetreten ist, soll die Injektion mit 20—30 ccm in der gleichen Weise wiederholt werden; in schweren Fällen werden intravenöse Injektionen von 10 ccm empfohlen. MENDEZ stellt ein Milzbrandserum dar, welches in Mengen von 3 ccm zu Heilzwecken eingespritzt werden soll; bei schweren Fällen rät er, die Injektion innerhalb der ersten 24 Stunden zu wiederholen.

Das Milzbrandserum ist in Italien und den La Plata-Staaten an einem reichen Krankenmaterial, das sich auf viele Hunderte von Fällen belaufen dürfte, erprobt worden. SCLAVO sowohl wie MENDEZ haben hierbei die besten Erfahrungen gemacht und rühmen übereinstimmend den unverkennbar günstigen Einfluss, den die Seruminjektionen auf Lokal- und Allgemeinerscheinungen des Patienten ausüben. Während aber SCLAVO in einer Temperatursteigerung nach erfolgter Injektion ein prognostisch günstiges Zeichen erblickt, hält MENDEZ den raschen Temperaturabfall bis zur Norm innerhalb der nächsten 24 Stunden für charakteristisch und entscheidend. Auch von klinischer Seite ist das Milzbrandserum als therapeutisch wirksames Mittel warm empfohlen worden (PIZZINI, SANNA, MENDEZ & LEMOS, ABBA, LAZZARETTI, CICOGNANI, DASSO u. v. a.). Ebenso hat man auf statistischem Wege Anhaltspunkte für die Erfolge der Serumtherapie des Milzbrandes gewinnen können, indem z. B. in Italien nach einer Zusammenstellung SCLAVOS die Sterblichkeit der injizierten Fälle nur 6,09 % betrug, bei einer früheren allgemeinen Milzbrandmortalität von 24,16 %, und für Argentinien MENDEZ sogar einen noch geringeren Prozentsatz der Sterbefälle bei spezifischer Serumbehandlung angiebt.

Sprechen auch die bekanntgewordenen Beobachtungen und Zahlen anscheinend durchaus zu Gunsten der Wirksamkeit des Milzbrandserums bei Menschen, so wird man auf der anderen Seite doch nicht vergessen dürfen, dass die äußere Lokalisation der Krankheit in Gestalt der

Pustula maligna und des Milzbrandkarbunkels an sich schon keine allzu ungünstige Prognose bietet, das Serum aber so gut wie ausschließlich nur in derartigen Fällen zur Anwendung gekommen ist und auch überhaupt wohl nur zur Anwendung kommen kann. Der innere Milzbrand, wie er vom Magen oder von den Lungen aus acquiriert wird, dürfte bei seinem stürmischen Verlauf und der meist erst späten Erkennung der Serumtherapie ein weniger günstiges Operationsfeld bieten.

c) Kombinierte aktive und passive Immunisierung.

Um der passiven Immunisierung den transitorischen Charakter zu nehmen und eine kräftigere und namentlich beständigere Wirkung zu erzielen, wurde von mir ein Verfahren ausgearbeitet, welches in der Vereinigung aktiver und passiver Immunisierung besteht und sich der Methode der Simultanimpfung anschließt, wie sie zuerst und mit Erfolg von Kolle & Turner bei der Rinderpest angewendet worden ist. Das Milzbrandserum wird zu diesem Zwecke gleichzeitig mit einer in ihrer Virulenz etwas abgeschwächten und etwa dem Pasteurschen Vaccin II gleichkommenden Milzbrandkultur eingespritzt, und zwar geschah dies bei den ersten Versuchen in der Weise, dass fertige Mischungen zur Verwendung gelangten. Aus besonderen Gründen wurde späterhin eine getrennte Injektion der beiden Impfstoffe vorgezogen und zunächst durch zahlreiche Experimentaluntersuchungen der Beweis erbracht, dass Schafe sowohl wie Rinder auf diesem Wege eine ausgesprochene Immunität gegenüber der subkutanen und stomachalen Milzbrandinfektion erlangen.

Das Verfahren der kombinierten Immunisierung ist im Laufe der letzten Jahre unter praktischen Verhältnissen in verschiedenen Ländern im weitesten Umfange erprobt worden und hat zu äußerst befriedigenden Ergebnissen geführt. Die Zahl der Impfungen beläuft sich im Augenblick auf nahezu 70000, wovon der weit überwiegende Anteil auf Rinder entfällt, während ca. 12000 Impfungen an Schafen und ca. 2000 an Pferden vorgenommen wurden. In erster Linie ist an diesen Impfungen Südamerika (Argentinien und Uruguay) beteiligt, wo eine Reihe größerer, von Milzbrand stark heimgesuchter Estancias ein geeignetes Operationsfeld abgaben. Auf Grund der bisherigen Erfahrungen lässt sich das Urteil über diese neue Impfmethode dahin zusammenfassen, dass sie bei fast völliger Ungefährlichkeit einen außerordentlich starken und dauerhaften Impfschutz zu gewähren vermag. Abgesehen von vereinzelten heftigeren Impfreaktionen und selbst Impfverlusten, wie sie in der ersten Zeit bei stark arbeitenden Zugochsen und Verwendung eines zu virulenten Bakterienstammes aufgetreten sind, haben sich irgendwie nennenswerte Nachteile der Impfung nicht mehr herausgestellt. Die letzten 50000 Impfungen sind ohne jeden ernsteren Zwischenfall verlaufen. Dabei zeigte sich das Verfahren in den meisten Fällen imstande, den Milzbrand völlig zu unterdrücken, derart, dass die Krankheit dort, wo sie bereits ausgebrochen war, nach der Impfung alsbald zum Stillstand kam, oder aber in solchen Gegenden und Tierbeständen, die früher erfahrungsgemäß regelmäßig unter Milzbrand zu leiden hatten, überhaupt nicht wieder erschien.

Die Technik der Methode gestaltet sich in der Praxis außerordentlich einfach, indem bei Pferden und Rindern z. B. die beiden

Halsseiten, bei Schafen die Innenflächen der beiden Hinterschenkel zur Injektion der Impfstoffe dienen, und das Serum nun rechts, die Kultur links, oder auch umgekehrt, eingespritzt wird. Natürlich können auch beliebige andere Hautstellen zur Injektion gewählt werden.

Die Prüfung des Milzbrandserums, wie es im großen von der chemischen Fabrik E. Merck, Filiale Halle a. S., hergestellt wird, erfolgt unter Berücksichtigung der früher besprochenen Kautelen an Kaninchen, sowie an Schafen. Für Rinder und Pferde beträgt die Serumdosis 5 ccm, für Schafe 4 ccm, die Kulturdosis 0,5 ccm bezw. 0,25 ccm.

Zu Gunsten der kombinierten Immunisierung dürfte gegenüber dem Pasteurschen Verfahren der Umstand sprechen, dass bei mindestens gleicher, wenn nicht überlegener Wirksamkeit nur eine einmalige Behandlung der Tiere erforderlich ist, ein Nutzen, der namentlich in viehreichen Gegenden, wo es sich oft um die Vornahme großer Massenimpfungen handelt, sehr erheblich in die Wagschale fällt. Auch ist von Bedeutung, dass die Tiere viel rascher, nämlich schon 10 bis 12 Tage nach der Impfung, immun sind und diesen Schutz unter gewöhnlichen Verhältnissen für 1 Jahr und selbst länger zu bewahren scheinen.

Litteratur.

Abba, cit. n. Baumg. Jahresber., 1899.
Aujeszky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898.
Arloing, Compt. rend. de l'Ac., t. 114, 1892.
Bail, a) Prager med. Woch., 1903. — b) Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903.
Bail & Pettersson, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33 u. 34, 1903.
v. Behring, a) Centr. f. klin. Med., 1888. — b) Deutsche med. Woch., Nr. 5, 1898.
Bergonzini, cit. n. Baumg. Jahresber., Bd. 7, 1891.
Bericht des Charkower Vet.-Inst., cit. n. Baumg. Jahresber., Bd. 14, 1898.
Bitter, Ztschr. f. Hyg., Bd. 4, 1888.
Brieger, Kitasato & Wassermann, Ztschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892.
Burow, Berl. tierärztl. Woch., 1903.
Casagrandi, Ann. d'igiene speriment., 1902.
Casagrandi & Bernabei, Ann. d'igiene speriment., 1899.
Chamberland, Sitzungsber. d. VI. intern. Congr. f. Hyg. u. Demogr. zu Wien 1887. cit. n. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 1887.
Chauveau, Compt. rend. de l'Ac., t. 96, 1883. — Ders., ibid., t. 98, 1884. — Ders., ibid., 1885, 6. juillet. — Ders., Ann. Pasteur, 1888.
de Christmas, Ann. Pasteur, 1891.
Cicognani, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
Commission zur Unters. d. verschiedenen Vaccins u. s. w., cit. n. Baumgartens Jahresber., Bd. 14, 1898.
Conradi, Ztschr. f. d. ges. Bioch., 1901.
Dasso, Seroterapia en el carbunclo extern. del Hombre. Buenos Aires, 1900.
Deutsch & Feistmantel, Die Impfstoffe und Sera. Leipzig, Georg Thieme, 1903.
Emmerich, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 1902.
Emmerich & Löw, Ztschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901.
Feltz, Compt. rend. de l'Ac., t. 95, 1882 u. t. 99, 1884.
Frank, Centralbl. f. Bakt., Bd. 4, 1888.
Gabritschewsky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, 1891.
Gamaleïa, a) Ann. Pasteur, 1888. — b) Fortschr. d. Med., 1889.
Gengou, Ann. Pasteur, 1899.
Gramatschikoff, Ann. Pasteur, 1893.
Hankin, a) Brit. med. Journ., 1889. — b) Centralbl. f. Bakt., Bd. 9 u. 10, 1891.
Hahn, Münch. med. Woch., 1897.
Hess, Virch. Arch., Bd. 109, 1887.
Hutyra, a) cit. n. Baumg. Jahresber., Bd. 6, 1890. — b) Ungar. Vet.-Ber., cit. n. Baumg. Jahresber., Bd. 17, 1901.
Jahresbericht d. Vet.-Inst. zu Kasan, cit. n. Baumg. Jahresber., Bd. 17, 1901.
Jürgelunas, Ztschr. f. Hyg., Bd. 44, 1903.
Kitt, Jahresber. d. Kgl. Central-Tierarzneischule in München 1884—85. Leipzig, Vogel, 1886 u. Wert u. Unwert d. Schutzimpf. geg. Tierseuchen, Berlin, 1886.

Klemperer, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 20, 1891.
Koch, R., Ueb. d. Milzbrandschutzimpfung, eine Entgegnung auf den von Pasteur in Genf gehaltenen Vortrag. Kassel u. Berlin 1882.
Koch, Gaffky & Löffler, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, 1884.
Kossel, Charité-Annalen, Bd. 22, 1897.
Krajewski, Centralbl. f. d. med. Wiss., 1886.
Lange, cit. n. Baumg. Jahresber., Bd. 10, 1894.
Lazarus & Weyl, Berl. klin. Woch., 1892.
Lazaretti, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
Lesky, Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1888.
Löffler, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1881.
Lubarsch, Fortschr. d. Med., Bd. 6, 1888.
Maltzew, Russkaja Med., 1891.
Malvoz, Ann. Past., 1899.
Manfredi & Viola, Ztschr. f. Hyg., Bd. 30, 1899.
Marchoux, Ann. Pasteur, 1895.
di Mattei, cit. n. Sclavo, 1901.
Melnikow-Raswedenkow, Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897.
Meloni, cit. n. Nocard & Leclainche.
Mendez, a) Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898. — b) Ebd., Bd. 26, 1899. — c) Anal. del circul. med. Argent., 1901.
Mendez & Lemos, Rev. de la soc. med. Argent., 1898.
Metschnikoff, a) Virchows Arch., Bd. 96, 1884. — b) Ann. Pasteur, 1887. — c) Fortschr. d. Med., 1889. — d) Immunität bei Inf.-Krankh., Jena, Fischer, 1902.
Metschnikoff & Roux, Ann. Pasteur, 1891.
Morpurgo, Riv. d'igiene, 1898.
Muzio, Rif. med., 1898.
de Nittis, Ann. Pasteur, 1901.
Nocard & Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux. Paris, Masson & Cie., 1903.
Ogata & Jasuhara, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, 1891.
Pasteur, Roux & Chamberland, Compt. rend. de l'Ac., t. 92, 1881.
Petermann, Ann. Pasteur, 1891 et 1892.
Petruschky, Zieglers Beitr., Bd. 3, 1888.
Pettersson, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903.
Pizzini, cit. n. Sclavo (1901).
Rossignol, Rev. vétérin., 1888.
Roux & Chamberland, a) Compt. rend. de l'Ac., t. 96, 1883. — b) Ann. Pasteur, 1887. — c) Ibid., 1888.
Sanfelice, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1902.
Sanna, Gazz. degli Osped. etc., 1898.
Sawtschenko, Ann. Pasteur u. Arch. russ. de pathol., 1897.
Schröder, St. Petersburger Arch. f. Veterinärwiss., 1897.
Schubert, Versuche über Wertbemessung d. Sobernheimschen Milzbrandserums, In.-Diss., Gießen, 1903.
Sclavo, a) Centralbl. f. Bakt., Bd. 18 u. Atti della Direz. di Sanità pubbl., Roma 1895. — b) Riv. d'igiene e sanità pubbl., 1896. — c) Ibid., 1898. — d) Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899. — e) Berl. klin. Woch., 1901. — f) Atti della R. Accad. dei Fisiocritici, 1903.
Serafini & Erriquez, Rif. med., 1891.
Skadowski, Ref. Baumg. Jahresber., Bd. 4, 1888.
Sobernheim, a) Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897. — b) Berl. klin. Woch., 1897. — c) Ebd., Nr. 13 u. Ztschr. f. Hyg., Bd. 31, 1899. — d) Jahresber. 1901/02 d. Landw. Kammer f. d. Prov. Sachsen u. Berl. klin. Woch., 1902.
Thiltges, Ztschr. f. Hyg., Bd. 28, 1898.
Thönnessen, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 1902.
Toussaint, Compt. rend. de l'Ac., t. 91, 1880.
Vaerst, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
Vaillard, Ann. Pasteur, 1896.
Werigo, Arch. de méd. expér., t. 10, 1898.
Wernicke, cit. n. Behring (1898) u. Metschnikoff (1902).
Wooldridge, a) Proc. of the Royal Soc., vol. 42, 1887. — b) Arch. f. Anat. u. Physiol., Bd. 3, 1888.
Wright, Brit. med. Journ., 1891.
Wyssokowitsch, a) Ref. Centr. f. Bakt., Bd. 3, 1888. — b) Fortschr. d. Med., 1889.

XV.

Immunität bei Tuberkulose.

Von

Prof. Dr. G. Cornet und **Dr. Arthur Meyer**

in Berlin.

Natürliche Immunität.

Ganze Klassen der Tierwelt sind von vorneherein unempfänglich gegen die Wirkung des Tuberkelbacillus. Es sei daran erinnert, dass Kaltblüter (Fische, Amphibien, Reptilien) lange Zeit den Bacillus beherbergen können, ohne zu erkranken, obgleich er durch den Lymphstrom in fast alle Organe verschleppt wird. (Näheres im Kap. »Tub.« Bd. II.)

Aehnlich ist das Verhalten der meisten Vögel. Injiziert man einer Taube Tuberkelbazillen, so erkrankt sie nicht, doch sind die Bazillen im Blute oder den Organen monatelang als infektionstüchtig nachzuweisen. Es scheint nicht, dass Kaltblüter und Vögel besondere Abwehrstoffe gegen den menschlichen T.-B. besitzen, sonst müssten die Bazillen ihre Infektionsfähigkeit einbüßen. Zwar verläuft die durch Verimpfung solcher Organe erzeugte Tuberkulose langsam, doch erklärt sich dieser benigne Verlauf genügend durch die geringe Zahl der noch vorhandenen Bazillen, auch ohne dass diese eine Abschwächung erfahren haben. (Martin, Gärtner, Auclair.)

Die Immunität der Vögel scheint vielmehr darauf zu beruhen, dass der Bacillus im Vogelkörper nicht geeignete Bedingungen des Wachstumes vorfindet. So ist vor allem die Körpertemperatur der Vögel höher, als T.-B.-Kulturen zu vertragen pflegen.

Unter den Säugetieren scheint kein einziges vollkommen sicher vor dem menschlichen T.-B. zu sein. Die Erkrankung bleibt bei einigen rein lokal, verläuft bei anderen mit ganz verschiedener Schnelligkeit und Malignität. Mit dem Meerschweinchen verglichen, besitzen alle Säugetiere eine geringere Empfänglichkeit gegen Tuberkulose. Da man das Meerschweinchen als Norm annahm, konnte sogar der Hund als immun gelten (Héricourt & Richet[1])*), obgleich er in Wirklichkeit ziemlich empfänglich gegen Tuberkulose ist. Hat er doch bei Inhalations-, Fütterungs- und Injektionsversuchen stets ein brauchbares Versuchstier abgegeben. Eine hohe Immunität besitzt er jedoch gegen den

*) Litteratur siehe S. 839.

Bacillus der Geflügeltuberkulose: selbst intravenöse Injektion kolossaler Mengen (10—40 ccm Kultur) werden vertragen. (Straus[2].)

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse bei den großen Pflanzenfressern. Ziege und Schaf sind sehr wenig empfänglich. Beim Rind dagegen ist die Tuberkulose außerordentlich verbreitet: bekanntlich gehen aber darüber, ob es sich bei dem Erreger der Perlsucht um die menschliche Tuberkulose handelt oder nicht, die Ansichten heute noch auseinander (s. Kossel, Weber & Heuss[178a]).

Als relativ unempfänglich ist noch der Igel zu nennen (Phisalix[3]). Auch der Esel gilt allgemein als besonders widerstandsfähig, ist aber (nach Chauveau) intravenös leicht infizierbar, ebenso wie das Pferd.

Dagegen fand Prettner[4] 2 Büffelkälber völlig immun gegen intravenöse und peritoneale Injektion großer T.-B.-Mengen, denen Kälber schnell erlagen.

Nicht nur die Species, sondern auch die Rasse bedingt vielfach solche Unterschiede im Verhalten. Gegenüber den äußerst empfindlichen Feldmäusen galten die weißen Mäuse lange für immun; durch größere Mengen Infektionsmaterial gelingt es jedoch, die scheinbare Immunität zu überwinden.

Unter den Menschen sind Unterschiede der Rassen nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Denn es lässt sich nicht entscheiden, wieweit die verschiedene Morbidität bei Völkern oder Rassen nur auf der Ungleichheit der hygienischen Lebensbedingungen und der verschiedenen Infektionsgelegenheit beruht. So erklärt sich z. B. die Seltenheit der Tuberkulose unter den Steppenbewohnern durch ihren steten Aufenthalt im Freien.

Dass es kein immunes Lebensalter giebt, und dass die Tuberkulosefrequenz jeder Altersstufe parallel geht mit der Infektionsmöglichkeit, das zeigt uns die Statistik mit oft überraschender Genauigkeit. Ebenso erklären sich Unterschiede in der Häufigkeit der Erkrankungen nach Geschlecht, Stand, Beruf u. s. w. Aber auch unter den Menschen derselben Rasse, des gleichen Alters und Geschlechtes ist die Empfänglichkeit individuell verschieden. Wir sprechen hier nicht von dem verschiedenen Schutze gegen das Eindringen und Festsetzen des Bacillus, bedingt durch eine mehr oder minder intakte Nasenatmung, durch die Funktion der Flimmerzellen, durch das unversehrte Darmepithel u. s. w., Dinge, die wir im zweiten Bande schon betrachtet haben. An dieser Stelle handelt es sich nur um die verschiedene Empfänglichkeit auf Grund der Abwehr des Organismus, nachdem der Bacillus bereits ins Gewebe eingedrungen ist.

Die Stärke, die Ausgiebigkeit und der Erfolg dieser Abwehr unterliegt individuellen Schwankungen, doch unter natürlichen Verhältnissen nicht in dem Maße des früheren Dispositionsbegriffes, nach welchem es Disponierte giebt, welche fast sicher erkranken, und Nichtdisponierte, gleichsam Immune, die jeder Infektionsgelegenheit trotzen. Eine solche Annahme von Natur aus vollständig immuner Menschen ist durch keinerlei Anhaltspunkt gestützt und, bei der ungeheuern Verbreitung der Tuberkulose, der durch sie verursachten Todesfälle sowohl als der noch zahlreicheren zufälligen Leichenbefunde, auch sehr unwahrscheinlich. Sind doch Tierspecies, welche unter natürlichen Verhältnissen nicht annähernd soviel Tuberkulose wie der Mensch zeigen, jeder Infektion auch mit minimalen Dosen zugängig.

Die Grenzen, die der natürlichen Immunität beim Menschen gezogen sind, hindern aber nicht, dass wir auf künstlichem Wege die Abwehrkräfte so weit stärken und vermehren könnten, dass schließlich eine volle Immunität zustande kommt, wie das hin und wieder sogar bei Meerschweinchen gelungen ist.

Die natürliche Immunität des Menschen gegen Tuberkulose ist also ein relativer Begriff, nicht zu vergleichen etwa mit der Immunität gegen Rinderpest oder mit der Immunität der Kaninchen und anderer Tiere gegen Syphilis, aber sie reicht doch hin, mancher Infektion, besonders leichten Grades, gegenüber genügenden Schutz zu gewähren.

Ob diese Immunität genügt, die Infektion im Keime zu ersticken oder wenigstens in den ersten Anfängen, nachdem erst geringe Veränderungen gesetzt sind, rückgängig zu machen, oder ob sie nur den raschen, deletären Verlauf aufzuhalten imstande ist, hängt nicht nur von der Funktionsfähigkeit der Abwehrkräfte allein, sondern ebenso von der Virulenz und Menge des Infektionsstoffes ab.

Auch für unsere Versuchstiere ist die Zahl der Bazillen von Bedeutung und eine zu geringe kann unter Umständen durch lokale Reaktion bewältigt werden. (Gebhard[5], Daremberg[6], Wyssokowitsch[7] u. a.) Dass dies auch vom Menschen gilt, zeigen die Narben, denen man so häufig als Folgen abgelaufener tuberkulöser Prozesse begegnet. Die Impftuberkulose der Haut, der sogenannte Leichentuberkel, bleibt gleichfalls lokal und heilt ab, wenn das Infektionsmaterial nicht zu reichlich war und zu tief eindrang. Hier ist also zweifellos eine relative Immunität einzelner Teile (der Haut) oder des ganzen Körpers bestimmend für den Verlauf der Infektion.

Bei der Tuberkulose scheint sogar im Gegensatz zu andern Infektionskrankheiten, z. B. der Pneumonie, ein gewisser Grad der Immunität schon im Aeußern des Menschen zum Ausdruck zu kommen.

Der kräftige, robuste, sonst gesunde Körper scheint leichter eine Infektion zu überwinden als der schwache und der durch andauernde Krankheit depravierte. Freilich — die vielen kräftigen Gardesoldaten, Preisringer und Fleischer, die an der Tuberkulose starben, warnen davor, der Immunitätsdiagnostik den Wert beizumessen, dessen sie sich bis vor kurzem erfreute.

Erworbene Immunität.

Ob die natürliche relative Immunität angeboren ist, ob und wodurch sie später erworben werden oder verloren gehen kann, ist uns vorerst nicht genau bekannt.

Bei den akuten Infektionskrankheiten ist das Zustandekommen der Immunität der natürliche Ausgang der Erkrankung, falls nicht die zu schwere Vergiftung den Tod der angegriffenen Zelle herbeiführt und so die Bildung der Antikörper unmöglich macht und den Mechanismus der Selbstheilung vernichtet. (v. Behring[8].)

Bei der Tuberkulose liegen die Verhältnisse ungünstiger, selbst abgesehen von der Mischinfektion. Der lokalisierte Charakter der Erkrankung, das langsame Wachstum der Bazillen, die Gefäßlosigkeit der toxinreichen Tuberkel und Käseherde, die so von der Zirkulation fast abgeschlossen sind, hindern eine allgemeine intensive Ueberschwemmung des Organismus mit den Toxinen. Daher findet keine hinlänglich kräf-

tige Reaktion der Abwehrorgane statt und Antitoxine werden nicht in genügender Menge ins Blut abgestoßen.

Das zeigt sich auch in anderer Beziehung. Während das glückliche Ueberstehen mancher Infektionskrankheit, z. B. Scharlach, Pocken, Masern, gegen die betreffenden Infektionserreger für kürzere oder längere Zeit Immunität gewährt, ist dies bei der Tuberkulose nicht der Fall. Sie scheint vielmehr, wenigstens was den Menschen anbetrifft, jener anderen Gruppe von Infektionskrankheiten anzugehören, deren Ueberstehen keinen Schutz gewährt (Pneumonie) oder die sogar (Erysipel, Influenza) für jede Neuerkrankung nur mehr disponiert.

Der streng lokalisierte Charakter der tuberkulösen Erkrankung gerade in den zur Heilung kommenden Fällen lässt eine nachhaltige Reaktion der Abwehrorgane nicht erwarten.

Nun glaubte Marfan[9] beobachtet zu haben, dass die Träger einer wirklich geheilten lokalen Drüsen-, Knochen- und Hauttuberkulose fast nie (im späteren Leben) von Lungentuberkulose befallen würden, und er berichtet über 13 Krankenwärter, die Narben von ausgedehntem Lupus oder Skrofulose aufwiesen und die trotz ihrer Beschäftigung auf Phthisikersälen gesunde Lungen hatten. Marfan scheint jedoch mit der Diagnose der Lungenaffektion wie der Ausheilung lokaler Prozesse zu sparsam zu sein. Auch unter nichtgeheilten Lupösen und Skrofulösen sah er sehr selten solche, die an Phthise litten. Doch diese Behauptung steht im Widerspruch mit der allgemeinen Erfahrung. Im Gegenteil, von jeher hat man, und zwar mit Recht, betont, wie häufig das Schicksal der echten Tuberkulo-Skrofulösen, der mit verkästen Drüsen Behafteten, mit dem Tode durch spätere Lungentuberkulose besiegelt wird.

Auffallend jedoch ist der Unterschied in dem Verhalten gesunder und tuberkulöser Meerschweinchen gegen neue Infektion. Die subkutane Impfung eines bereits tuberkulösen Meerschweinchens mit lebenden oder abgetöteten T.-B. hat häufig nur eine Nekrose, eine Abstoßung des Gewebes und ein sich dann reinigendes und rasch vernarbendes Geschwür zur Folge, während die gleiche Impfung eines gesunden Tieres eine bis zum Tode bleibende Ulzeration nach sich zieht (Koch[30]). Bekanntlich ist gerade diese Beobachtung für Koch der Ausgangspunkt seiner Heilbestrebung durch Tuberkulin geworden.

Erwähnt werden muss noch, dass schon vor Koch: Charrin[10] zu entgegengesetzten Ergebnissen kam; ebenso später Arloing[11].

Auch unter v. Baumgartens Leitung kamen Gramatschikoff[12] und Czaplewski & Roloff[13] nicht immer zu gleichen Resultaten. Meist ging die zweite Impfung wie die erste an; dies war stets bei Kaninchen der Fall, ferner auch bei mit Perlsuchtvirus geimpften Meerschweinchen, nur bei einem mit menschlicher Reinkultur geimpften Meerschweinchen kam es zur Nekrose und Abstoßung.

Straus (l. c.) erhielt wechselnde Resultate, bald Befunde, die denen Kochs glichen, bald Abszesse und Drüsenaffektion. Er impfte einen Monat nach der ersten Infektion, dann in 8tägigen Abständen noch 2—3mal; in manchen Fällen entstanden regelmäßig neue Abszesse, nur fielen die letzten kleiner aus.

Künstliche Immunität.

Bevor man die Wege einer künstlichen Immunität kennen gelernt hatte, versuchte man die natürliche Resistenz des Körpers gegen Infektion zu erhöhen: Zu diesen Bestrebungen gehört unter anderen das LANDERERsche Verfahren, die Behandlung mit Zimtsäure, die auf die Leukocyten eine chemotaktische Wirkung ausübt.

Gleichfalls durch die erzeugte Leukocytose wird vielfach die günstige Wirkung der BIERschen Stauungshyperämie erklärt.

Die Bestrebungen, durch andere, schnellwachsende Bakterien (CANTANIS Bacterium termo) den T.-B. überwuchern zu lassen, oder durch Streptokokkeninjektion den Nährboden zu beeinflussen — Versuche, die sich auf das bisweilen beobachtete Ausheilen tuberkulöser Prozesse infolge interkurrenten Erysipels gründen — haben mit der Schaffung einer künstlichen Immunität nichts zu thun und seien deshalb nur gelegentlich erwähnt.

So geringe positive Ergebnisse nun auch die Erforschung der natürlichen Immunität gezeitigt hatte, war es doch nicht ausgeschlossen, auf künstlichem Wege eine solche Immunität zu erzielen. Es war selbstverständlich, dass alle bei Erforschung der Immunität anderer Infektionskrankheiten gefundenen Thatsachen sofort ihre Anwendung und Verwertung auch zum Zwecke der Immunisierung gegen Tuberkulose fanden. So spiegelt sich in diesen Versuchen die ganze Entwicklung der Immunitätslehre wieder.

Aktive Immunisierung.

Die Thatsache, dass eine leichte Erkrankung oft den gleichen Schutz gegen eine neue Infektion mit den gleichen Krankheitserregern verleiht, wie das Ueberstehen einer schweren, führte zur Impfung mit geringer Menge oder mit abgeschwächtem Virus zum Schutze gegen das vollvirulente Material.

Schon DAREMBERG[15] hatte 1889 gefunden, dass Kaninchen und Meerschweinchen nach Impfung mit sehr schwachen Dosen von Virus nicht tuberkulös werden: sie magern ab, nehmen dann aber wieder zu und leben unbestimmte Zeit. Desgleichen konstatierten GEBHARDT[16], WYSSOKOWITSCH[17] und STRAUS[18] den großen Einfluss der Zahl der Infektionskeime auf den Krankheitsverlauf.

GRANCHER & LEDOUX-LEBARD[19] stellten durch intravenöse Einspritzungen von Geflügeltuberkulosebazillen (vorher getrocknet) bei Kaninchen den verschiedenartigsten Verlauf, je nach der Dosis, von geringen lokalen Veränderungen bis zum akutesten, septikämieähnlichen Verlauf fest und versuchten, durch anfangs sehr schwache, langsam gesteigerte Dosen (0,00001—0,0009 mg Kultur trocken gewogen) eine gewisse Immunität gegen tödliche Dosen herbeizuführen. Als jedoch die Kaninchen dann 0,001 mg erhielten, gingen sie ebensoschnell, zum Teil noch schneller als die Kontrolltiere zu Grunde.

Die Resultate von HÉRICOURT & RICHET[20], welche versuchten, Hunde durch Infektion von Vogeltuberkulose gegen menschliche Tuberkulose zu schützen, wurden von BABES nur mit großer Reserve bestätigt gefunden, von STRAUS[21] bestritten.

Während hier im wesentlichen die langsam ansteigende Menge der Infektionskeime die Gewöhnung herbeiführen sollte, war es bei anderen Versuchen die langsam steigende Virulenz. Grancher & Hip. Martin[22] impften Kaninchen intravenös zuerst mit alter, 4—5jähriger, und darum wenig virulenter Geflügeltuberkulose und gingen dann in 8 Steigerungen bis zu ganz virulenten, 14tägigen Kulturen über. Die so behandelten Tiere zeigten längeres Leben und weit geringere lokale Veränderungen als die Kontrolltiere. Sehr lange überlebende Tiere hatten Nierenveränderungen, Paraplegieen u. s. w., offenbare Wirkung der Toxine, so dass die Immunität nur mit einem früheren oder späteren Tode an Nephritis erkauft schien. Der parenchymatösen Nephritis als Folge hoher und häufiger Dosen thut auch Babes Erwähnung.

Aehnliche Versuche mit menschlichen T.-B. führte bei Kaninchen zu analogen Resultaten; mit Geflügeltuberkulose vorbehandelte Meerschweinchen erwiesen sich hingegen gegen menschliche Tuberkulose in keiner Weise geschützt.

Babes[23] behandelte Tiere mit steigenden Dosen von Vogeltuberkulin, dann mit verdünnter alter, später junger Vogeltuberkulosekultur; dann mit menschlichem Tuberkulin, dann mit alter und schließlich mit frischer menschlicher Tuberkulosekultur in immer gesteigerten Dosen. Nach zahlreichen Verlusten (ca. 90—95%) erzielte er einige Tiere (Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen), welche sich resistent gegen virulente Kulturen erwiesen. Babes betont namentlich die Unterscheidung zwischen Immunisierung gegen die Kulturen und gegen das Tuberkulin, die keineswegs Hand in Hand geht.

Mit durch Hitze sterilisierten Kulturen impfte Daremberg Kaninchen in ziemlich großen Dosen subkutan. Die nachfolgende Infektion mit lebenden Kulturen von Hühnertuberkulose überstanden die Versuchstiere erheblich länger als Kontrolltiere. Eine Behandlung nach der Infektion blieb resultatlos.

Immunisationsversuche mit virulenten, durch mehrmaliges Erhitzen auf 80° abgetöteten Kulturen hatten bei Kaninchen nach Héricourt & Richet[25] längeres Leben und Gewichtszunahme gegenüber den Kontrolltieren zur Folge.

Filtrierte und sehr verdünnte Kulturen von Hühnertuberkulose machten Kaninchen zum Teil gegen eine spätere Impfung mit Hühnertuberkulose etwas widerstandfähiger, größere Dosen ertrug überhaupt nur ein Drittel der Tiere, die anderen erlagen der Kachexie, die Ueberlebenden ertrugen dann zum Teil auch eine virulente Hühnertuberkulose und davon die Ueberlebenden widerstanden der menschlichen Tuberkulose (Courmont & Dor[24]).

Durch abgetötete Kulturen der Geflügeltuberkulose sucht auch Paterson[26] Kaninchen und Meerschweinchen zu immunisieren; spätere Infektion mit virulenten, lebenden Säugetiertuberkulosekulturen hatten keine oder nur geringe wieder abheilende Tuberkelbildung zur Folge.

Bezüglich ähnlicher Versuche von Péron müssen wir auf das Original verweisen, zumal sie ein positives Immunisierungsresultat nur für tote Bazillen erreichten.

Von der Beobachtung ausgehend, dass 80% Glycerin virulente T.-B. bei 37° in 48 Stunden unschädlich macht, suchte E. Levy[28] Meerschweinchen zu immunisieren durch Injektion von Tuberkuloseemulsion nach 6-, 5-, 4-, 3-, 2- und 1tägigem Aufenthalt in Glycerin, nach seiner Angabe mit positivem Erfolge (2 Tiere!).

Auch ARONSON[29] berichtet über Immunisierungsversuche, die er anfangs mit abgeschwächten Kulturen anstellte; später versuchte er mit steigenden Dosen filtrierter, alter Kultur und mit alkalischem Extrakt aus verriebenen Bazillenleibern Pferde antitoxisch zu machen.

Neuestens erschienen noch die Arbeiten von FRIEDMANN[178b] und MOELLER[178c] über Immunisierung mit Kaltblüterbazillen. FRIEDMANN benutzte hierzu einen aus einer tuberkulösen Schildkröte gezüchteten Stamm, der bei 37° sehr ähnlich der menschlichen Tuberkulose wächst; MOELLER fand unter vielen säurefesten Bazillen am geeignetsten seine Blindschleichentuberkulose, die sich nicht über 25° entwickelt, und deren Unschädlichkeit und Wirksamkeit er durch Selbstversuch (intravenöse Infektion) erhärtete. Beide konnten, anscheinend mit Erfolg, eine Immunisierung gegen den menschlichen T.-B. herbeiführen.

Ueber die zur Gewinnung von Heilserum angewandten, sonst hierher gehörigen Verfahren von v. BEHRING, MARMOREK und NEUFELD berichten wir unter passiver Immunität.

Immunisierung mit Bakterienextrakten und gelösten Bakterienprodukten. Tuberkulin Koch.

Die Grundlage dieser Methode bildete die Beobachtung KOCHS: Tuberkulöse Meerschweinchen werden bereits durch Injektion geringer Mengen abgetöteter, verriebener und in Wasser aufgeschwemmter T.-B. getötet. Bei noch weiterer Verdünnung des Impfstoffes bleiben sie jedoch zunächst am Leben, und bei öfterer Wiederholung der Injektion kann der tuberkulöse Prozess sogar zum Stillstand kommen. Da die injizierten T.-B. an der Injektionsstelle nicht resorbiert werden, sondern unverändert liegen bleiben und Eiterherde erzeugen, zog KOCH den Schluss, dass das heilende Prinzip eine lösliche, aus den T.-B. durch die Körpersäfte ausgelaugte Substanz sei.

Zur künstlichen Darstellung dieses Körpers, des Tuberkulins, werden die auf 4—5 proz. Glycerin-Peptonbouillon gewachsenen, 6—8 Wochen alten T.-B.-Kulturen mitsamt der Kulturflüssigkeit (um auch die in letzterer enthaltenen wirksamen Stoffe zu verwerten) im Wasserbade auf $^1/_{10}$ Volum eingedampft und dann zur Entfernung der abgetöteten T.-B. durch Thon- oder Kieselgurfilter filtriert. Das so gewonnene Tuberkulin enthält 40—50 % Glycerin und ist dadurch konserviert. Die Verdünnungen werden mit 0,5 % Phenol hergestellt und sind lichtgeschützt einige Tage haltbar.

Die Wirkungen des Tuberkulins auf den tuberkulösen Organismus sind bedeutend. Während 0,01 Tuberkulin beim gesunden Menschen fast keinerlei Wirkung hervorruft, tritt bei Tuberkulösen, bei Phthisikern sogar auf die 10 fach kleinere Dosis, nach wenigen Stunden eine starke Reaktion auf, die sich in Fieber, Frost, erhöhter Temperatur, Gliederschmerzen äußert und selbst 2—3 Tage dauert. An oberflächlich gelegenen Stellen, besonders beim Lupus, lässt sich auch deutlich eine in Schwellung und Rötung bestehende lokale Reaktion wahrnehmen, die in Lungenherden durch vorübergehende Zunahme der Rasselgeräusche und des Dämpfungsbezirkes zum Ausdrucke kommt.

Während beim gesunden Menschen erst durch 0,25 ccm intensive Wirkung eintritt, verlangt das gesunde Meerschweinchen 2 ccm, also auf das Körpergewicht berechnet etwa das 3000 fache.

Tuberkulöse Meerschweinchen werden durch 0,5 g Tuberkulin, bei sehr vorgeschrittener Tuberkulose bereits durch 0,01 g sicher getötet.

Diagnostische Anwendung. In erster Linie bewährt sich also das Tuberkulin als diagnostisches Mittel zur Erkenntnis der Tuberkulose, wo die physikalischen und sonstigen Hilfsmittel im Stiche lassen.

Die weitgehendste praktische Anwendung fand es bisher zur Erkenntnis der Rindertuberkulose. Zwar steht fest, dass die Tuberkulinreaktion hin und wieder bei vorgeschrittener Tuberkulose versagt, vielleicht weil der Organismus bereits an so große Dosen des natürlich erzeugten Tuberkeltoxins gewöhnt ist, dass das minimale durch unsere Probeinjektion gesetzte Plus keinen merkbaren Reiz mehr ausübt. Doch solche Fälle lassen sich auch anderweitig diagnostizieren. Andererseits fällt die Tuberkulinreaktion nur selten positiv aus, ohne dass die nachfolgende Sektion eine Tuberkulose erkennen lässt. In solchen Fällen ergiebt eine genaue Nachforschung, die vielleicht zuerst mit Rücksicht auf die Fleischverwertung unterlassen wurde, meist doch noch einen kleinen tuberkulösen Herd.

Im ganzen berichtet Bang[31] von 9,7 % Fehldiagnosen unter 515 Fällen, Voges[32] von nur 2,78 % Fehldiagnosen unter 7327 Fällen. Unter 3655 in Illinois[33a] geimpften Rindern hatten 560 reagiert, davon nur 9, die sich bei der Sektion als nicht tuberkulös erwiesen. Nur bei 3 tuberkulösen war die Reaktion ausgeblieben.

Bei sonst gesunden, nicht früher injizierten Rindern ist auf Dosen von 0,5*) Tuberkulin die Erhöhung der vorher festgestellten Höchsttemperatur um mindestens 1° und über 39, 5°, oder um mindestens $^1/_2$° und über 40° als positive Reaktion zu bezeichnen. (Eber[33].)

Trotz der großen Vorteile, welche die diagnostische Tuberkulinverwendung in der Tierheilkunde bereits gezeitigt, begegnet die Anwendung beim Menschen noch vielfach der Befürchtung, es möchten durch die lokale Reaktion einige Bazillen mobilisiert und im Körper weiterverbreitet werden. Für die Tiere ist nach Bang eine solche Verschleppung nur ausnahmsweise und nur für solche Fälle zu befürchten, in denen eine akute Miliartuberkulose auch ohne Tuberkulinjektion nicht selten eintritt.

U. a. tritt auch Beck[34] für die hohe diagnostische Bedeutung des Tuberkulins und für dessen völlige Ungefährlichkeit für den Menschen auf Grund von 2508 mit Tuberkulin diagnostisch geimpften Personen ein. Von diesen hatten, nach Ausschluss der notorisch Tuberkulösen (371), ohne nachweisbare Tuberkulose 54 % und davon unter den der Phthise verdächtigen 338 Personen = 85 % pos. reagiert.

France[35] prüfte in der Irrenanstalt 55 Personen mit Tuberkulin; 45 reagierten. Hiervon kamen 29 zur Obduktion und erwiesen sich als tuberkulös; von 10 nichtreagierenden kamen 5 zur Obduktion und waren tuberkelfrei.

Von anderen Empfehlungen des Tuberkulins als Diagnosticum aus den letzten Jahren seien genannt: Bandelier[36], Freymuth[37], A. Fränkel[38], Fischer[39], Hammer[40], Mazzotti[41], Baeri[42], Dombrowski[43], Denys[14], Moeller & Kayserling[45], P. F. Krause[46], Pickert.

---

*) Bei jungen Rindern 0,3, bei Kälbern 0,1—0,2.

Nachdem man 2 Tage in 2stündlichen Messungen die Normaltemperatur festgestellt, wird 1,0—5,0 und dann 10,0 mg*) in 1—2tägigen Intervallen injiziert.

Die letzte Dosis von 10 mg wird 2mal gegeben. Eine Temperatursteigerung (2stündliche Messung) nach 1 und 5 mg erheischt Wiederholung der gleichen Dosis. Temperatursteigerung von 0,5° und mehr gelten als Reaktion. In zweifelhaften Fällen Wiederholung nach 1/4—1/2 Jahr. Fieberhafte sind ausgeschlossen.

Etwas eingeschränkt wird die diagnostische Bedeutung des Tuberkulin durch die große Häufigkeit inaktiver tuberkulöser Herde. Es reagieren daher auch solche Fälle positiv, bei denen irgend eine versteckte, für das gegenwärtige Krankheitsbild unwesentliche tuberkulöse Erkrankung besteht.

Therapeutische Anwendung. Die Verwendung des Tuberkulins zu Heilzwecken und in gewissem Sinne zur Immunisierung erfuhr bekanntlich wie kaum je ein anderes Mittel den Wechsel der Schicksale. Zuerst über alles Maß gepriesen, dann geschmäht und verstoßen, wird es in neuerer Zeit wieder einer ruhigen und sachlichen Beurteilung unterzogen.

Kochs Methode des allmählichen Ansteigens der Dosen ist für alle späteren Immunisierungsverfahren typisch geworden. Er steigert nur, wenn die vorige Giftreaktion vollständig abgeklungen ist.

Ebensosehr wie die Wertschätzung des Tuberkulins hat sich die Art der Anwendung zu Heilzwecken geändert. Ursprünglich gab Koch bei Lupus 0,01 ccm so oft, bis die Reaktion ausblieb, während er bei Phthise mit 1 mg begann um schnell auf 1 cg zu steigern. Er erreichte dann in 2—3 Wochen das 500fache der Anfangsdosis. Bei dieser Methode der hohen Dosen ergaben sich jedoch vielfache Schädigungen. Das hohe Fieber und die stürmischen Reaktionen schwächten die Kranken sehr, und auch der Krankheitsprozess selbst wurde durch die lokale Reaktion oft ungünstig beeinflusst.**) Daher ging man allgemein zu dem milderen, ungefährlicheren Verfahren über, das jetzt das einzig gebräuchliche ist. Das Wesen desselben besteht in der möglichsten Vermeidung der allgemeinen und jeder stärkeren örtlichen Reaktion. Man beginnt mit 1/10—1/20 mg und steigert ganz allmählich um je 1/10—2/10 mg; zeigt sich Temperaturerhöhung, so wird die Dosis wiederholt oder selbst zu der nächstniedrigen verringert. Mit diesem Verfahren haben Goetsch[47], Petruschky[48], Roemisch[49], Adler[50], Krause[46], Weicker, v. Ruck[99], Moeller & Kayserling[45], Rosenberger[51], Thorner[52, 53], Spengler[54] u. a. gute Resultate erhalten. Petruschky empfiehlt vorzüglich ein etappenmäßiges Vorgehen.

Die **Wirkung** des Tuberkulins***) ist eine zweifache, örtlich und allgemein. Am Krankheitsherd selbst stellt sich, wie man bei Lupus direkt beobachtet, eine Entzündung ein, die bei hohen Dosen sich bis zur Nekrose steigern kann. Koch stellte sich die Wirkung so vor, dass

---

* Bei Kindern unter 10 Jahren 0,5—1—5 mg, bei Kindern unter 5 Jahren 0,3—0,6—1,5 mg.

**) Ferner wurden beobachtet: Kollaps, Angina pectoris, Albuminurie, Hämaturie, Nephritis.

***) Es ist unmöglich, auf die riesige Litteratur über die Wirkungen des Tuberkulins aus den ersten Jahren im einzelnen einzugehen.

zu dem an der Peripherie tuberkulöser Herde vorhandenen Toxin noch ein Plus hinzugefügt und dadurch die Nekrose des Gewebes gefördert werde. Im nekrotischen Gewebe finde der Bacillus ungünstige Wachstumsbedingungen. (Additionale Theorie. v. Babes.)

Aehnlich äußert sich Gamaleïa[56]. Die meisten anderen Beobachter fanden jedoch als das Wesen der örtlichen Reaktion die Entzündung: Transsudation, Hyperämie, kleinzellige Infiltration, pyoïde Metamorphose (v. Baumgarten[57]). Daher nahmen diese Autoren, soweit sie überhaupt eine Heilwirkung zu erkennen glaubten, eine Abkapselung und Vernarbung der Herde an. (Nur der Kuriosität halber sei erwähnt, dass Klebs[58] die Umwandlung der Tuberkelzellen in normale Gewebselemente beobachtet haben wollte.) Eine solche Heilwirkung wurde jedoch vielfach bestritten, insbesondere durch Arbeiten aus Baumgartens Laboratorium (Grammatschikoff[59], Czaplewski & Roloff[60], v. Baumgarten) und von Arloing, Rodet & Courmont[55], auf Grund von Experimenten an Kaninchen und Meerschweinchen. Günstige Resultate in histologischer Beziehung erhielten dagegen, ebenfalls an der Hand von Tierexperimenten, Dönitz[61], Pfuhl[62], Kitasato[63].

Eine direkte Wirkung auf die Bazillen selbst nahm Koch nicht an; von verschiedenen anderen Seiten, Fräntzel u. a., wurde jedoch behauptet, dass infolge der Behandlung die Bazillen kürzer würden oder zerfielen und Perlschnurform zeigten, bekannte Formen, die sich auch sonst, namentlich in Kavernen, häufig finden, — also einfache Beobachtungsfehler.

Spezifizität der Tuberkulinreaktion. Die besonders starke Reaktion Tuberkulöser auf Tuberkulindosen, für welche Gesunde unempfindlich sind, ist der Beweis von der Spezifizität dieser Reaktion und des dieselbe auslösenden Toxins. Ebenfalls sprach hierfür die lokale Reaktion des tuberkulösen Gewebes, die bei noch kleineren Dosen zustande kommt als die Allgemeinreaktion.

Nun fiel zwar bei einzelnen anderen Krankheiten ebenfalls die Tuberkulinreaktion positiv aus, so bei Lepra (M. Joseph[65], Kaposi[66], Arning[67], Goldschmidt[68], Babes & Kalendero[69], Straus[71]), bei Aktinomykose (Billroth & v. Eiselsberg), bei Syphilis (J. Neumann[70], Straus & Teissier[71]), hier sogar bisweilen mit lokaler Reaktion verknüpft.

Doch lässt sich bei der nahen Verwandtschaft der erstgenannten Krankheiten mit der Tuberkulose hieraus kein Einwand gegen die Spezifizität herleiten; es handelt sich um eine Gruppenreaktion, die auf verwandte Mikroorganismen ebenfalls zutrifft. Bei der Syphilis sind lokale Reaktionen nur vereinzelt beschrieben; die Allgemeinreaktion aber wird in den meisten Fällen durch eine begleitende latente Tuberkulose hervorgerufen sein.

Einwände theoretischer Natur wurden von Hueppe & Scholl[72], O. Hertwig[73], Buchner[74], Roemer[75], Klemperer[76] erhoben. Danach wäre die Wirkung des Tuberkulins lediglich eine chemotaktische, und das Wesen des Heilungsvorganges einfach eine durch das Tuberkulin hervorgerufene Leukocytose (Hueppe & Scholl, Hertwig).

Die wirksame Substanz selbst stamme aus den Bakterienleibern, nicht aus der Kulturflüssigkeit, und sei daher kein toxisches Produkt, sondern ein Bakterienproteïn, das an sich nichts Spezifisches habe (Buchner, Roemer, Klemperer).

Diese Ansicht wurde begründet durch Versuche, auch mit Proteïnen anderer Bakterien eine dem Tuberkulin ähnliche Reaktion hervorzurufen.

Roemer konnte mit einer Dosis Mykoproteïn vom Pyocyaneus und vom Pneumobacillus Friedländer, welche ungefähr 0,5 g Tuberkulin entsprechen sollte, tuberkulöse Meerschweinchen in 6—30 Stunden töten, während die gleiche Dosis bei gesunden Meerschweinchen nur beträchtliche Temperatursteigerung hervorrief. Gamaleïa[77] konstatierte schon 1889 Ueberempfindlichkeit tuberkulöser Tiere gegen das Gift des Vibrio Metschnikoff, Metschnikoff & Rudenko[78] fanden das gleiche für die Toxine des »Vibrion avicide«, und Buchner[79] für Proteïne verschiedener Bakterien. Auch Klemperer erhielt bei Tieren mit 0,1—1,0 g des Pyocyaneusproteïns allgemeine und lokale Reaktion; mit 0,05—0,12 g des Proteïns konnte er bei Phthisikern Fieber hervorrufen. Entsprechend verhielten sich andere Proteïne.

Schon die hohe Dosis des Proteïns beweist jedoch, dass es sich beim Tuberkulin um etwas anderes als solche nichtspezifische Stoffe handeln muss. Wie aus den chemischen Untersuchungen Kühnes[80] u. a. hervorgeht, ist die wirksame Substanz im Tuberkulin nur in sehr geringer Menge enthalten, und jedenfalls kein Proteïn. Ueber ihre wirkliche chemische Natur ist bis heute noch nicht das letzte Wort gesprochen.

Erwähnt sei noch, dass O. Rosenbach[81] das Verhalten der Phthisiker gegen das Tuberkulin einfach aus ihrem labilen Temperaturcentrum erklären will. Matthes[82] hält die Albumosen für das wirksame Prinzip, Viquerat[83] gar die Bernsteinsäure.

Auf eine eingehende Darstellung der auf das Wesen der Tuberkulinreaktion bezüglichen Hypothesen müssen wir verzichten und verweisen auf die einschlägigen Arbeiten von Baumgarten (l. c.), Charrin, Gamaleïa[84], Arloing[85], Eber[86], Babes & Kalindero[87], Babes & Proca[88], Matthes[90], Preisich & Heim, Zupnik[92], Nitta[93], Preisich[186].

Bezüglich der chemischen Beschaffenheit des Tuberkulins siehe Bd. II dieses Handbuches.

Eine bakterielle Immunität gegen die Tuberkulose lässt sich durch das Tuberkulin nicht erreichen, doch eine gewisse Giftfestigkeit gegen die im Tuberkulin enthaltenen Toxine, die auch eine Zeitlang anhält. Noch ehe jedoch die Heilung eingetreten ist, erlischt in vielen Fällen die Reaktionsfähigkeit des Körpers auf das Tuberkulin. Koch erklärt dies dadurch, dass das Glycerinextrakt nur einen Teil der im Bacillus enthaltenen Stoffe gelöst enthält, während andere durch die Hitze zerstört sind.

E. Klebs[94] suchte das alte Kochsche Tuberkulin von den für Herz, Magen und Gehirn schädlichen und nekrotisierenden Substanzen, die er für Alkaloïde hielt, durch Fällung mit Alkohol und Extraktion des Niederschlages durch Alkohol, Chloroform und Benzol zu befreien (Tuberkulocidin **TC**), später isolierte er in analoger Weise nur aus der filtrierten Kulturflüssigkeit ein zweites Heilmittel »Antiphthisin« **AP**, das er jedoch in Verbindung mit dem ersten anwendet. Klebs' therapeutischer Optimismus in Bezug auf diese Präparate fand nur wenig Anhänger (Jessen[95], A. C. Klebs[96], Röhrig[97], Elsässer[98] u. a.).

K. v. Ruck[99] stellt einen wässrigen Extrakt von T.-B. her, der nach seiner Angabe frei von allen, sowohl aus den Kulturmedien als von der organischen Substanz der Bakterien selbst stammenden Substanzen ist. Schon

im Jahre 1896 berichtete er über günstige Resultate bei der Behandlung von 182 Fällen und 1899 über weitere 78 Fälle in verschiedenen Stadien (vergl. Sutherland[100], Wilfred S. Hale[101], S. v. Ruck[102]).

Kochs Neutuberkulin.

Kochs Bestreben ging in der Folge dahin, ein Präparat zu erhalten, das alle Bestandteile der Bazillen in resorbierbarer Form enthält, um die Ueberschwemmung des Körpers durch Bazillen, die ihm zur Immunisierung notwendig erschien, nachzuahmen.

Ein alkalisches Präparat, das Koch[103] durch Extraktion der T.-B. mit $^1/_{10}$ Normalnatronlauge erhielt, **TA** genannt, ergab zwar die gleiche Reaktion wie das Tuberkulin und war diesem durch lange Dauer der Reaktion, der Reaktionsfähigkeit und der Immunisierung sogar überlegen, machte aber an der Injektionsstelle Abszesse; durch Thonzellen filtriert, verlor es zwar die Eigenschaft, Abszesse zu erzeugen, aber auch seine Vorzüge vor dem Glycerinextrakt.

Da auch die toten Bazillen in toto nur lokale Eiterung, resp. Knötchenbildung hervorrufen, ihrer Fettsäurehülle wegen aber nicht resorbierbar sind, so suchte Koch nun auf mechanischem Wege die T.-B. resorbierbar zu machen.

Hochvirulente, junge Kulturen wurden im Vacuum getrocknet und im Achatmörser verarbeitet. Der gewonnene Staub, in dem nur wenige Bazillen färbbar bleiben, wird mit destilliertem Wasser verteilt und zentrifugiert ($^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde lang mit 4000 Umdrehungen in der Minute).

Es entsteht eine weiße opaleszierende klare Flüssigkeit, **TO** und ein schlammiger Bodensatz, der wieder mehrmals in analoger Weise behandelt wird, bis nichts übrigbleibt. Die zweite und die später erhaltenen Flüssigkeiten werden vereinigt und als **TR** bezeichnet. Beide TO und TR sind, ohne Abszesse zu verursachen, resorbierbar.*) 20 % Glycerinzusatz konserviert das TR, ohne einen Niederschlag zu erzeugen.

Das TO repräsentiert im wesentlichen die in Glycerin löslichen Bestandteile, und ist in der Wirkung dem alten Tuberkulin ähnlich, während TR die unlöslichen in feinster Emulsion enthält und immunisierend wirkt. Alle immunisierenden Substanzen sind im TR enthalten, und wer gegen TR immun ist, ist es gegen alle Bestandteile der Bazillen. Die Wirkung ist von den Reaktionen unabhängig und im Gegensatz zum alten Tuberkulin ist die Reaktion bei der Behandlung mit TR möglichst zu vermeiden (Koch).

Bei der Immunisierung gesunder und Behandlung kranker Tiere mit TR legt Koch besonderen Wert auf möglichst große Dosen, jedoch so bemessen, dass sie gut resorbiert werden, was sich nach dem Verhalten der infiltrierten Injektionsstelle beurteilen lässt. So gelingt es, Tiere völlig gegen wiederholte tuberkulöse Infektion zu immunisieren. Die Infektionsstelle verschwindet spurlos und die nächste Inguinaldrüse ist nach Monaten noch unverändert und nur etwas infiltriert. Bei unvollständiger Immunität verkäsen die Drüsen, aber die inneren Organe bleiben frei, oder es erkrankt die Lunge, aber nicht Leber und Milz (ähnlich wie bei Tuberkulinbehandlung).

---

*) Wegen der Gefahr des Handbetriebes wird das Mittel in den Höchster Farbwerken maschinell hergestellt, ebenso der Bazillenstaub.

Infizierte und dann mit TR behandelte Meerschweinchen zeigen regressive Veränderungen in den bereits erkrankten Organen. Völlige Immunisierung tritt nach Koch etwa 2—3 Wochen nach Applikation größerer Dosen ein.

So gelang die Immunisierung Koch, Beck [113], Zimmermann [104], während sie Baumgarten & Walz [105] misslang.

Für den Gebrauch beim Menschen verdünnt man die Flüssigkeit (TR), die in 1 ccm 10 mg feste Substanz enthält, mit physiologischer Kochsalzlösung und konserviert sie mit 20 % Glycerinzusatz und etwas Formol. Man beginnt mit $^{1}/_{500}$ mg fester Substanz. Die Injektionen werden anfangs jeden zweiten Tag unter möglichster Meidung von Temperatursteigerung vorgenommen. Koch stieg in der Regel nur bis 20 mg fester Substanz. Anwendbar ist das Mittel nur im Anfangsstadium, wo Mischinfektion und Fieber über 38° fehlen. Geringeres Fieber soll sich unter dem Gebrauch zurückbilden.

Nach den Erfahrungen von Petruschky [106], Bandelier [107], A. Raw [108], van Rhyn [109], Baudach [110], Kaatzer [111], H. Stark [112], Spengler [120], Beck [113], Bussenius & Cossmann [114] hat sich dieses neue Tuberkulin bei Lungen- und Kehlkopftuberkulose gut bewährt. Dauriac [115] giebt auch günstige Resultate bei chirurgischer Tuberkulose, Doutrelepont [116], van Hoorn [117], Raw & Abraham [118] bei Lupus an. Dagegen äußern sich ungünstig B. Huber [119] und Burckhardt [121]. Reinhold [122], Freymuth [123], Stempel [124] u. a. ließen den Wert des TR noch unentschieden.

Zu dem Misstrauen, unter dem dieses Mittel zu leiden hat, trugen viel die anfänglichen berechtigten Klagen über dessen Ungleichmäßigkeit und Verunreinigung durch entwicklungsfähige Staphylokokken, Pneumokokken und sogar virulente T.-B. bei (Nencki [125], Schröder [126], Huber [127], Thellung, van Niessen) — offenbare grobe Versehen der Fabrik.

Andere Tuberkuline. In neuerer Zeit hat Koch [128] auf das Zerlegen der aufgeschlossenen T.-B. in zwei Teile, TO und TR, wieder verzichtet und hält die ungetrennte Benutzung der Kulturmasse auf Grund seiner Agglutinationsuntersuchungen für besser. Er hat daher unter dem Namen »Neutuberkulin Koch (Bazillenemulsion)« noch ein weiteres Präparat herstellen lassen; dasselbe besteht in einer Aufschwemmung pulverisierter T.-B. (wie sie auch zur Agglutinationsprüfung verwendet wurde, s. unten) in Wasser mit Zusatz gleicher Teile Glycerin. Die Aufschwemmung, 1 : 100, wird nach einigen Tagen von den gröberen, nicht mehr suspendierten Teilen abgegossen und konserviert. 1 ccm des Präparates enthält 5 mg der pulverisierten T.-B. (zu beziehen von den Höchster Farbwerken).

Koch richtet sich bei der Behandlung mit diesem Mittel hauptsächlich nach dem Verhalten des Agglutinationsvermögens, bei dessen Erhöhung er bis zu Dosen von 30 mg steigt und auch vor kräftigen Reaktionen nicht zurückschreckt.

Nachdem es E. Buchner gelungen, Zellsaft niederer Pilze, besonders Hefezellen, durch mechanische Zerreibung zu gewinnen, wandten H. Buchner [129] und Hahn [130] das gleiche Verfahren auf den T.-B. an.

Junge Kulturen von T.-B. wurden abfiltriert, dann mit Quarzsand und Kieselgur gewaschen, feucht zerrieben und die Masse bei 400—500 Atmosphären ausgepresst. Das resultierende Produkt Tuberkuloplasmin ist eine klare, bernsteingelbe Flüssigkeit, die mittelst Kieselgur keimfrei filtriert und mit 20 % Glycerinzusatz und 5 % Kochsalz konserviert wird. Sie verhält sich wie eine Fermentlösung.

Hahn (l. c.) stellte damit Heilungsversuche an. Meerschweinchen wurden 2 Wochen nach der tuberkulösen Infektion mit kleinen allmählich steigenden Dosen von Tuberkuloplasmin behandelt, und dies monatelang fortgesetzt. Von 17 behandelten Meerschweinschen war bei 5 die Behandlung erfolglos, 4 zeigten etwas geringere Erkrankung als die Kontrolltiere, 2 durch starke Bindegewebsbildung um die Tuberkel angedeutete Heilungstendenz, 5 blieben sehr lange am Leben (?). Von Versuchen an Menschen ist, außer dass die Unschädlichkeit betont wird, nichts Näheres berichtet.

Landmann[131] suchte durch fraktionierte Extraktion entfetteter und zerkleinerter T.-B. bei schrittweise steigender Temperatur von 40 bis 100° alle spezifisch wirksamen Bestandteile möglichst unverändert zu gewinnen. Alle Fraktionen mit der Kulturflüssigkeit vereinigt und bei 37° im Vacuum eingeengt, ergaben sein »Tuberkulol« (trocken hergestellt von Merck, Darmstadt).

Die mit Tuberkulol vorbehandelten Meerschweinchen zeigten sich nach Landmann der späteren Infektion mit T.-B. gegenüber refraktär, wie auch die 8 Tage nach der T.-Infektion eingeleitete Tuberkulolbehandlung die Tuberkulose nicht zur Entwicklung kommen ließ. Durch längere, 6 bis 12 Monate fortgesetzte Behandlung giebt Landmann an, auch bei nicht zu weit vorgeschrittenen Phthisikern eine gewisse Immunität erreicht zu haben.

Wertbestimmung. Von hohem Werte für diese Untersuchungen ist die Gleichmäßigkeit der Giftpräparate oder wenigstens die Möglichkeit, ihren Wert genau zu bestimmen. Bekanntlich üben die Herkunft und Beschaffenheit der Kultur, der Nährboden, die sonstigen Wachstumsbedingungen, die Dauer der saprophytischen Züchtung und anderes einen großen Einfluss auf die Menge und Stärke der erzeugten Gifte aus, die auch durch längere Aufbewahrung in ihrer Wirksamkeit leiden.

Ausgehend von der außerordentlich gesteigerten Empfindlichkeit tuberkulöser Meerschweinchen gegen tuberkulöse Präparate wird die Wertigkeit eines solchen nach Koch durch Feststellung derjenigen kleinsten Dosis bestimmt, die bei Meerschweinchen von bestimmtem Gewicht ca. 4 Wochen nach der tuberkulösen Infektion innerhalb etwa 30 Stunden den sicheren Tod herbeiführt.

Als empfindlichere und gleichmäßigere Reaktion schlug v. Lingelsheim[132] intrakranielle Einspritzung an gesunden Meerschweinchen vor, die in der That nur den 180. Teil der Dosis beansprucht, als subkutane und intraperitoneale Injektion. Nach Neufeld[134] entfalten jedoch auch relativ indifferente Substanzen, auf diesem Wege eingeführt, eine anscheinend hohe Giftigkeit.

v. Behring[135] berechnet die Wertigkeit nach der Anzahl von Grammen gesunder Meerschweinchen, welche 1 g Substanz gerade noch sicher zu töten imstande ist. 1 ccm = 1000 M. bedeutet, dass 1 g Gift 1000 g Gewicht Meerschweinchen tötet. Der Wert der auf verschiedene Weise gewonnenen Tuberkeltoxine ist sehr verschieden. So enthält nach v. Behring 1 g der glycerinbefreiten und im Exsiccator getrockneten T.-B. ca. 1000 bis 1250 M. in Form eines akut tödlichen Giftes, während das aus dem alten Tuberkulin Koch mit Alkohol gefällte Tuberkulosegift ca. 250 M. enthält. Ein aus der Kulturflüssigkeit nach der Dialyse mit Alkohol gefälltes Tuberkulosegift enthält ca. 750 M., ein durch Extraktion der T.-B. bei 150° unter Luftabschluss hergestelltes Gift (TD) ca. 1250 M., ein aus TD (dem vorigen) durch Isolierungs- und Konzentrationsversuche gewonnenes, hochwirksames Tuberkulosegift (TDr) ca. 12500 M.

Passive Immunisierung.

Die Erfahrung, dass einzelne Tierarten gegen gewisse Infektionskrankheiten sich refraktär verhalten und dass die Ursache dieser Immunität im Blute liege, führte auch bezüglich der Tuberkulose zu dem Versuche, diese Immunität mit dem Serum immuner Tiere zu übertragen.

Zuerst verwendete man das Blut gesunder, für immun gehaltener Tiere. Héricourt & Richet[136] spritzten Serum von Hunden, ihrer Ansicht nach für Tuberkulose wenig empfänglichen Tieren, Kaninchen ein und fanden, dass diese einer Infektion mit Tuberkelkulturen länger und besser widerstanden als die Kontrolltiere. In weiteren Versuchen fanden sie, dass die Injektion von Hundeblut auch den Verlauf der Kaninchentuberkulose merkbar aufhalte.

Die gleiche Eigenschaft schrieben Bertin & Picq[137] auch dem Ziegenblut zu, das sie auf tuberkulöse Kaninchen transfundierten. Auch ein Versuch an einem Phthisiker, dem sie subkutan 12—15 g Ziegenblut einspritzten, hatte angeblich alsbaldige Besserung seines Allgemeinbefindens zur Folge. Aehnliche Erfahrungen teilt Baradat[138] mit.

Bald darauf berichtete auch Héricourt, Langlois & St. Hilaire[139] über 4 Phthisiker, bei denen sie durch subkutane Injektion von Hundeserum (»Hämokynotherapie«) in Dosen von 1—2—4 ccm, mehrmals wiederholt (20mal), erhebliche Besserung, zum Teil sogar schon nach 8 Tagen (!) erzielt haben wollten. Demgegenüber konstatiert Bouchard sogar eine ungünstige Einwirkung von Ziegenblut auf mit menschlicher Tuberkulose geimpfte Meerschweinchen.

Erwähnt seien hier noch die von Héricourt & Richet[140] behaupteten günstigen Heilungsresultate, welche sie bei mit Tuberkulose infizierten Tieren durch Fütterung mit rohem Fleisch erhielten. Sie schreiben dies gewissen fermentartigen Körpern zu, die sonst durch das Kochen zerstört werden, und ersehen in dem Vorgang eine Art Immunisierung (Zomotherapie).

Die Versuche mit dem Serum wenig empfänglicher Tiere führten nicht zu ermutigenden Resultaten, und so ging man mit der wachsenden Erkenntnis von dem Wesen der Antitoxinbildung dazu über, Serum tuberkulöser oder künstlich aktiv immunisierter Tiere therapeutisch zu verwenden.

Héricourt & Richet[142] verimpften Serum eines 5 Wochen vorher mit virulentem T.-B. (Vogeltuberkulose?) infizierten Hundes an Kaninchen. Diese, 8 Tage später intravenös infiziert, zeigten sich an Gewicht und Lebensdauer den Kontrolltieren überlegen.

Dagegen fand Daremberg[141] wieder, dass Serum von Hunden, die mit menschlicher Tuberkulose infiziert wurden, bei Kaninchen eine nachfolgende Infektion ungünstig beeinflusste.

Nach dem Verfahren von Héricourt & Richet hat unter zahlreichen Verlusten Babes zwei (resp. einen) Hund erhalten, der der Impfung mit menschlicher Tuberkulose widerstand. Serum von Hunden, welche intravenöse Injektion von 1—5 g menschlicher T.-B. und hohe Tuberkulindosen vertrugen, erwies bei Hunden und zum Teil bei Kaninchen eine gewisse Schutzkraft gegen Tuberkulose und in größeren Dosen günstige Einwirkung auf Phthise und Lupus.

Nach Babes & Proca[143] verhindert solches Serum mit Tuberkulin vermischt bei Phthisikern die Reaktion, macht einen sonst guten Nährboden

ungeeignet für T.-B.-Kulturen und verringert bei längerem Kontakt (14 bis 20 Tage) die Virulenz von T.-B. für Meerschweinchen. Das antituberkulöse Serum soll also sowohl baktericide als antitoxische Eigenschaften besitzen.

Auclair[144] konnte mit menschlichen T.-B. bei Hühnern keine Bildung antitoxischer und baktericider Stoffe hervorrufen.

Paterson[145] wandte Serum von Hühnern, die mit großen Mengen abgetöteter Geflügeltuberkulose geimpft waren, an, um Kaninchen und Meerschweinchen zu immunisieren. Nach späterer Infektion mit virulenten Säugetiertuberkelbazillen trat angeblich keine oder nur rasch abheilende Erkrankung auf. Sich selbst hat er gleichfalls das Serum immuner Hühner injiziert, mit dem Effekte einer 6 Wochen dauernden Schwellung der nächsten Lymphdrüsen.

Zur Herstellung eines antitoxischen und antibazillären Serums präparierte Niemann[146] junge Ziegen mit selbstbereitetem Tuberkulin, dann, um die mit höheren Tuberkulindosen verknüpfte Glycerinvergiftung zu vermeiden, mit einem aus dem Alkoholniederschlag des Tuberkulins gewonnenen Präparate in steigenden Dosen*).

In diesem Stadium hatte das Serum der Ziegen die toxischen Eigenschaften des Tuberkulins und tötete (2—4 ccm) tuberkulöse Meerschweinchen. Um auch die anderen Stoffwechselprodukte der T.-B. zuzuführen, erhielten die Ziegen noch unfiltrierte T.-B.-Kulturen in steigender Dosis.

Das Serum soll dann antitoxische Eigenschaften haben — geprüft durch gleichzeitige Einspritzung mit Tuberkulin auf tuberkulöse Meerschweinchen und Menschen — und heilt angeblich (nicht zu lange vorher infizierte) Meerschweinchen.

Einen anderen Weg schlug Maxutow[147] ein. Er suchte die Toxine aus den erkrankten Organen zu gewinnen. Die größte Toxizität glaubte er in den Perlknoten tuberkulöser Rinder gefunden zu haben.

Jüngere Perlknoten werden zerkleinert und in 1 % Karbolsäure, destilliertem Wasser, wässriger Lösung von Alkohol und Glycerin extrahiert. Hierauf wird die gelbliche Flüssigkeit samt dem ausgepressten Saft filtriert.

Zuerst wurden Meerschweinchen in immer steigenden Dosen während 4 Monaten immunisiert und vertrugen dann intraperitoneale Impfung von T.-B. in Perlknoten, ohne dass die parenchymatösen Organe tuberkulös wurden (7 Wochen).

Um Heilserum zu gewinnen wurden Ziegen mit Dosen von 20 steigend bis 250 ccm während $1^1/_2$ Jahren immunisiert. Ihr Serum soll dann bei mit Perlsucht geimpften Meerschweinchen mit manifester Krankheitserscheinung die Krankheit zum Stillstand resp. Rückgang (Bindegewebsbildung) gebracht haben, die Injektion selbst war von lokaler Reaktion der erkrankten Partieen begleitet. Maxutow schreibt seinem Serum die spezifische Fähigkeit zu, das tuberkulöse Gewebe zu beeinflussen, lässt aber die Fähigkeit, die Heilung herbeizuführen, noch in der Schwebe.

Maraglianos Serum. Von allen therapeutischen Serumpräparaten hat bisher die weiteste Verbreitung das von Maragliano[138, 139] angegebene gefunden. Ohne zunächst von der praktischen Verwertbarkeit zu sprechen, erscheint es uns wissenschaftlich am besten fundiert. Maragliano ging von der Ansicht aus, dass das Tuberkelgift kein einheitliches sei, und suchte es in seine Komponenten zu zerlegen.

In der Kulturflüssigkeit fand er ein Toxalbumin, das durch Erhitzen auf 100° zerstört wird und bei gesunden und tuberkulösen Tieren

---

*) 3—4 mg töten tuberkulöse Meerschweinchen 4 Wochen nach der Infektion in 8—15 Stunden.

Hypothermie und Schweiß, in letaler Dosis Kollaps hervorruft. Im alten Tuberkulin ist dieses Gift durch die Erhitzung zerstört, im T.-R. durch die ausschließliche Verwendung der Bazillenleiber ausgeschaltet.

Er scheidet das Toxalbumin von den Toxoproteïnen durch Filtration durch Chartinpapier und Chamberlandfilter. Das gewonnene Toxin wird der größeren Haltbarkeit wegen, durch ein kompliziertes Verfahren mit Alkohol gefällt. Diese »tossina precipitata« ist nur zu 40% in Wasser löslich, die übrigen 60% bleiben suspendiert und sind ungiftig. (Maragliano[149], Bezançon & Gouget[150], Bronstein & Frenkel[151].)

Ferner stellt Maragliano einen wässrigen Auszug aus den Bazillenleibern dar, die »Proteina aquosa«.

In voller Entwicklung befindliche T.-B.-Kulturen werden filtriert, und die zurückbleibenden Bazillen in destilliertem Wasser aufgeschwemmt und 48 Stunden im Wasserbad bei 90—95° digeriert. Die Flüssigkeit wird sodann auf $^1/_{10}$ eingeengt, filtriert und durch 5% Glycerin konserviert.

Nach einem modifizierten, von Bronstein & Frenkel beschriebenen Verfahren werden die Bazillen vor der Extraktion getrocknet und zerrieben, und das Extrakt mit Alkohol gefällt.

Dieses wässrige Extrakt hat nach Maragliano dieselbe Wirkung auf Tier und Mensch wie das Glycerinextrakt, verdient aber bei größeren Dosen vor diesem den Vorzug wegen des geringeren Glyceringehaltes und der vollkommeneren Extraktion.

Außer diesen beiden Giften stellte Maragliano noch eine Anzahl anderer her: »krystallisiertes Tuberkulin«, »Bacilli digrassati« u. s. w., die jedoch nicht zur Immunisierung verwendet werden.

Das Immunserum wird nach Maragliano gewonnen, indem man Pferde mit Gemisch von »Toxalbumin« und wässrigem Tuberkulin (1:3) in steigenden Dosen von 5—50 g subkutan impft. Auftreten lokaler und febriler Reaktion ist nicht nötig. Die Immunisierung dauert 4—6 Monate; dann entnimmt man 3 Liter Blut, dessen Serum vor der Verwendung auf seine antitoxische Wirkung geprüft wird.

Das Serum besitzt nach Maragliano zunächst die Fähigkeit, das Tuberkulin in tödlichen Dosen beim gesunden und kranken Meerschweinchen zu neutralisieren. Beim Menschen hebt es die Reaktion gleichzeitig eingeführter pyrogener Tuberkulindosen auf.

Es soll auch bei Gesunden und nicht zu vorgeschrittenen Tuberkulösen die selbstthätige Bildung neuer Schutzkörper hervorrufen. In vitro werden T.-B. im antitoxischen Serum (20 Tage bei 37° gehalten) unschädlich für Meerschweinchen und Kaninchen.

Bei kürzerem Kontakt tritt diese Wirkung nicht ein. (Maffucci & di Vestea[155].) Im Körper ist eine direkte Hemmung der Vermehrung der Bazillen nicht nachgewiesen.

Von den mit Serum behandelten, vorher und später infizierten Meerschweinchen geht immer ein gewisser Prozentsatz zu Grunde, die anderen lassen günstige Einwirkung erkennen.

Zur therapeutischen Anwendung beim Menschen giebt man jeden 2. Tag 1 ccm Serum mindestens $1^1/_2$ Monate lang. Das Serum wurde namentlich in Italien vielfach zu therapeutischen Zwecken angewandt, wo zahlreiche Autoren über gleichgünstige Resultate wie Maragliano berichten. In Deutschland und Frankreich verhält man sich zurückhaltend, zum Teil ablehnend. (Bussenius & Hager[153], Ulrich[154] u. a.

Die Litteratur über Maraglianos Serum umfasste schon vor Jahren über 200 Publikationen.

Nach Mircolis[155] Bericht auf dem Neapeler Tuberkulosekongress wurden unter 2897 Fällen

an 250 P.	mit begrenzt. fieberl. Tub.	95 geh.,	110 geb.,	39 in statu quo,	15 verschl.
» 932 »	» fiebernder Tub.	168 »	511 »	163 stationär,	96 »
» 655 »	entw. Bronch. pneum. ohne Mischinf.	192 »	301 »	— »	— »
» 332 »	Mischinfektion	31 »	142 »	98 »	61 »
» 712	Bronch. pneum. m. Kavern.	— »	281 »	141 »	290 »

Gegenüber diesen wechselnden Erfolgen sprechen Maffucci & di Vestea[156] auf Grund sehr sorgfältiger und ausgedehnter Untersuchungen dem Blutserum tuberkulinisierter Tiere, Schafe und Kälber, ein bakterieides und ein antitoxisches Vermögen sowie eine prophylaktische und therapeutische Wirkung auf die experimentelle Tuberkulose der Meerschweinchen, Hunde und Kaninchen ab. Lediglich eine längere Dauer der experimentellen Tuberkulose und eine gewisse Tendenz zur Narbenbildung (narbenartige Verkleinerung der Lymphdrüsen) haben sie in solchen Fällen beobachtet und halten die Anwendung dieser antituberkulösen Serumtherapie beim Menschen für nicht gerechtfertigt.

Eine Wirkung antituberkulösen Serums auf die Bazillen in vitro leugnen Maffucci & di Vestea ebenso wie F. Arloing[157].

Streng genommen nicht hierher gehörig ist die von Hirschfelder[158] ersonnene Methode, Tuberkulin durch Oxydation virulenter Bazillen mit $H_2 O_2$ im Dampftopf in Antitoxin überzuführen: »Oxytuberkulin«. Bei Mischinfektion verwendet er daneben ein 2. Präparat, das er durch Oxydation einer Kultur aus einem Sputum mit Mischinfektion erhält; »Oxysepsin«. Von beiden sah er »frappante Resultate«. (Vergl. Guinard[211].)

de Schweinitz & Dorset[159] immunisieren Rinder und Pferde teils mit Tuberkulin in großen Dosen (höchste Dosis 1½ Liter) teils mit abgeschwächten Kulturen. Letztere machten anfangs Abszesse, später nicht mehr.

Das Serum dieser Tiere verhindert die Tuberkulinreaktion und rettet Meerschweinchen vor der tödlichen Dosis Tuberkulin; der Verlauf der Meerschweinchentuberkulose wird verzögert, in anderen Fällen tritt Heilung und Immunisierung ein. Ueber die Anwendung beim Menschen berichten Loomis[160], Trudeau[161], Trudeau & Baldwin[162], Stubbert[163].

Crandall stellte ein Pferdeserum durch Behandlung mit Alttuberkulin her (Lemen[164]); ein anderes Paquin[165].

Fisch[166] immunisierte Pferde durch Injektionen von Kochs TR und prüfte ihr Serum an Affen und Meerschweinchen. Tiere, die 1 Monat mit Serum behandelt sind, widerstehen tödlichen Dosen von Virus. Mischung von Serum mit der tödlichen Menge Virus ist unschädlich, während die Kontrolltiere alle starben, ein Beweis keimtötender Kraft; ebenso bei gleichzeitiger Infektion an verschiedenen Stellen. Infizierte Affen mit zweifelloser Tuberkulose wurden stets geheilt, wenn die Infektion nicht zu progress war. Nichtbehandelte starben an Tuberkulose. Fischs Serum wurde in Amerika vielfach auch am Menschen angewandt (Holmes[167], Freudenthal[168]).

Neufeld[169] konnte Ziegen, Esel und Kälber durch intravenöse Injektion lebender menschlicher T.-B.-Kulturen gegen die letale Dosis Perlsuchtvirus immunisieren, nicht aber mit abgetöteten. Lebende T.-B.

entfalten eine toxische Allgemeinwirkung (die abgetöteten Kulturen nicht in dem Maße eigen), die jedoch nur vorbehandelte Tiere betrifft; daher ist der Immunisierung durch lebende Kulturen eine Grenze gezogen.

v. Behrings Methode[170, 171, 176a] der Immunisierung des Menschen ist eine im wesentlichen prophylaktische.

Er geht von der Erfahrung aus, dass die im Serum hochimmunisierter Rinder enthaltenen Schutzstoffe in die Milch übergehen. Mit dieser Milch hofft er auf dem Digestionswege Kinder gegen spätere Infektion zu schützen. Diese Methode beruht auf v. Behrings Auffassung, dass der Grund für die spätere Tuberkulose, auch für die Lungenschwindsucht, bereits durch Milchinfektion im frühesten Kindesalter gelegt wird.

Wenn auch diese Auffassung absolut haltlos ist und allen Thatsachen widerspricht, so läge doch unbestreitbar etwas Rationelles in dem Gedanken, Kindern eine tuberkelfreie und an Schutzstoffen reiche Milch zuzuführen. Den Gedanken, mit der Milch hochgradig immunisierter Kühe die Kinder tuberkulöser Eltern prophylaktisch zu ernähren, hatte bereits 1893 Babes[162] ausgesprochen; auch Maragliano hatte auf dem Digestionswege an Tieren und Menschen Immunität erzeugen und in der Milch immunisierter Kühe Schutzstoffe, wenn auch in geringerer Menge nachweisen können, und die praktischen Konsequenzen gezogen.

Zur Immunisierung der Rinder suchte v. Behring zunächst nach einem hochwirksamen Tuberkulosegift und hat dieses mit seinen Mitarbeitern v. Lingelsheim und Ruppel dargestellt.

Die durch Sodalösung vom Mucin, durch Alkohol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff von Fett befreiten Bazillen werden energisch zerkleinert und mit Glycerinwasser bei 150° unter Luftabschluss extrahiert.

Durch weitere Behandlung lässt sich ein konzentriertes Tuberkelgift isolieren, das 10—20mal wirksamer ist als die entfetteten Bazillen.

Mit Hilfe des starken Giftes gelang es ihm auch, ein hochwertiges Pferdeserum zu beschaffen, doch zeigte es sich, dass tuberkulöse Menschen Pferde- und Rinderserum schlecht vertrugen. — Auf tuberkulöse Rinder wirkte das Serum heilend.

Nach v. Behring[171] gewinnen übrigens T.-B. vom Menschen, die für Rinder keine Virulenz zeigen, dieselbe in hohem Maße durch Ziegenpassage (von Kossel und Weber nicht bestätigt), was er sich bei anderen Immunisierungsversuchen zu nutze machte. Weitere Immunisierungsversuche an Rindern mit schwach virulenten Rinderbazillen hatten zwar Schutz gegen nachfolgende schwerste Infektion zur Folge, erwiesen sich aber, inaktiver zurückbleibender Herderkrankungen wegen, praktisch nicht brauchbar.

Jetzt immunisiert v. Behring mit getrockneten, lebenden, menschlichen T.-B., die in Röhrchen zu 5 und 20 Immunitätseinheiten 30 Tage haltbar sind.*)

Nicht jede Kultur vom Menschen ist geeignet, es muss daher jede vorher am Rinde geprüft werden. 1 I. E. entspricht 0,004 g trockener Bazillen.

Der Inhalt eines Röhrchens (von 20 I. E.) wird trocken verrieben und in 40 ccm Kochsalzlösung verteilt. Geimpft werden nur 3 Wochen bis 4 Monate alte Kälber, ältere Tiere, bis 2 Jahre, nur wenn sie auf Tuberkulin nicht

*) Zu beziehen von Dr. Siebert & Dr. Ziegenbein, Marburg. Preis für 5 I. E. 2 Mark, für 20 I. E. 5 Mark.

reagierten. Für die Erstimpfung wird 1 I. E. (2 ccm der Emulsion), für die zweite, längere Zeit später vorgenommene, 5 I.-E. in die linke Vena jugularis injiziert.

Die Impfung mit menschlichen T.-B. schützt gegen künstliche und natürliche Infektion, mit menschlicher, Rinder- und Vogeltuberkulose (Roemer[173]).

Günstige Erfahrungen mit diesem Verfahren sind bereits von Thomassen[174], u. a. (Roemer l. c.) gewonnen worden.

Ueber anderweitige Immunisierungs-Versuche an Rindern durch Tuberkulin und Reinkulturen menschlicher T.-B. berichten Pearson, Leonard & Gilliland[175].

Marmorek[176] erklärt die Tuberkulinreaktion dadurch, dass die T.-B. durch das Tuberkulin angeregt, ein Gift erzeugen, als dessen Wirkung das Fieber u. s. w. anzusehen sei; vornehmlich seien es die jungen Bazillen, von denen die Giftbildung ausgehe.

Zur Darstellung dieses Gifts züchtet er junge »Primitivbazillen«, auf einem Gemisch aus leukotoxischem Kalbsserum und Glycerin-Leberbouillon. Aus dieser Kultur erhält er ein Gift, mit dem er Versuchstiere vor Tuberkulose geschützt zu haben angiebt. Mit dem Filtrate versuchte er bei Pferden antitoxisches Serum zu erzeugen, was er in 8 Monaten erreichte.

Eine Schutzkraft entwickelte dieses Serum bei Kaninchen, weniger bei Meerschweinchen. Auch beim Menschen giebt er an, mit Ausnahme der vorgeschrittenen Fälle von Lungentuberkulose und der Meningitis günstige Resultate erreicht zu haben, namentlich auch bei chirurgischer Tuberkulose. Mitteilung der Einzelheiten über seine Toxingewinnung hat Marmorek sich noch vorbehalten. Bestätigung der Erfolge fehlt noch durchaus.

Ueberschauen wir die bis jetzt mit verschiedenen Immunisierungsversuchen erzielten Resultate, so geht daraus zweifellos hervor, dass wir eine Anzahl von Stoffen besitzen, welche als Repräsentanten des spezifischen Tuberkulosegiftes angesehen werden dürfen. Es gelingt auch, durch Einverleibung dieser verschiedenen aus T.-B. gewonnenen Stoffe den Organismus gegen die weitere Zufuhr der Tuberkulosegifte unempfindlich zu machen, ihm sogar gegen die Impfung mit virulenten T.-B. wenigstens für eine Zeit eine größere Widerstandsfähigkeit zu verleihen.

Bisher scheint es noch keiner Methode gelungen zu sein, eine auch für den Menschen applikable, zuverlässige, aktive Immunisierung zu erzielen. Wenn einige immunisierte Tiere länger lebten als die nichtimmunisierten Testtiere, wenn sie beim Tode geringere tuberkulöse Veränderungen zeigten als jene, oder wenn sie gar nur an Gewicht etwas zunahmen, während die Testtiere abnahmen, so sind das immerhin interessante Fingerzeige über die Möglichkeit einer Einwirkung, aber es bilden dies noch keine brauchbaren Resultate, um daraufhin eine Immunisierung beim Menschen zu gründen. Zumal sind diese relativ günstigen Ausgänge der Experimente nicht einmal die Regel; ferner kommt dazu, dass die Tiere meist in einer Weise mit Toxinen überladen werden müssen, dass ein gleiches Vorgehen beim Menschen, auf dessen Gewicht berechnet, ihn der Gefahr anderweitiger sicherer Störungen, Paraplegieen, parenchymatöser Nierenentzündung u.s.w. aussetzen würde. Nicht selten sehen wir die immunisierten Tiere, wenn sie wirklich von Tuberkulose verschont blieben, bald an derartigen

Krankheiten oder sonstigen Folgen chronischer Vergiftung zu Grunde gehen.

Ob mit dem v. BEHRINGschen Verfahren Rinder zuverlässig und ohne Schaden immunisiert werden können, muss erst noch durch weitere Erfahrungen festgestellt werden, wenn auch die bisherigen Beobachtungen günstig lauten.

Für die Heilung einer bereits bestehenden Tuberkulose beim Menschen erschwert namentlich die häufige Mischinfektion jeden Eingriff. Für leichte, incipiente Fälle hat das KOCHsche Tuberkulin zweifellos schon manches Gute gestiftet, und es soll auch anderen ähnlichen Präparaten eine Wirksamkeit in dieser Richtung nicht ganz abgesprochen werden; aber die Beurteilung des wirklichen Erfolges ist bei der sich monatelang hinziehenden Behandlung und angesichts der unzweifelhaften Erfolge, welche die damit in der Regel verbundene hygienische und diätetische Behandlung auch für sich allein ergiebt, außerordentlich schwierig.

Auf dem Umwege durch die passive Immunisierung, die Serumtherapie, wird ja manchen Uebelständen und Gefahren vorgebeugt werden, aber wir besitzen heute noch kein so hochwertiges Tuberkulose-Antitoxin wie z. B. bei der Diphtherie, um annähernd mit gleicher Sicherheit wie bei dieser auf eine Neutralisation der Tuberkeltoxine rechnen zu können.

Litteratur.

[1] HÉRICOURT & RICHET, Ét. tub. Verneuil III. 1892 (cit. b. STRAUS). — [2] STRAUS, La tub. et son bac., 1895. — [3] PHISALIX, Soc. Biol., 1900, p. 776. — [4] PRETTNER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27. — [5] GEBHARD, Virch. Arch., Bd. 119, 1890. — [6] DAREMBERG, Bull. de l'acad. méd., t. 32. — [7] WYSSOKOWITSCH, X. int. Congr., 1890. — [8] v. BEHRING, Deutsche med. Woch., 1898, S. 69. — [9] MARFAN, Arch. gén. de méd., 1896, t. 1, p. 423. — [10] CHARRIN, Rev. mens. de méd., juin 1885. — [11] ARLOING, Leç. s. la tub., 1892, p. 236. — [12] GRAMMATSCHIKOFF, Baumg. Arb., Bd. 1, S. 345. — [13] CZAPLEWSKI & ROLOFF, ebd., Bd. 2, S. 1 (1894); Berl. klin. Woch. (1892), Nr. 29. — [14] STRAUS, l. c., S. 785ff. — [15] DAREMBERG, Bull. de l'acad. de méd., 1889, p. 391. — [16] GEBHARD, Virch. Arch., Bd. 119, S. 127. — [17] WYSSOKOWITSCH, X. int. med. Congr., 1890, Bd. 2, 3, S. 171. — [18] STRAUS, l. c., p. 792. — [19] GRANCHER & LEDOUX-LEBARD, Arch. de méd. exp. et d'anat. path., 1891, p. 148. — [20] HÉRICOURT & RICHET, Ét. tub. Verneuil, 1892, t. 3. — [21] STRAUS, l. c., p. 797 f. — [22] GRANCHER & HIP. MARTIN, Bull. acad. méd., 1890, p. 777. — Dies., Note sur la vaccination antitub. Congrès pour l'étude de la tub. Paris 1891, p. 18. — Dies., Revue de la tub., 1893, p. 289. — [23] BABES, Congrès pour l'étude de la tub., 1893. — [24] COURMONT & DOR, ibid., 1891, p. 651. — [25] HÉRICOURT & RICHET, Étud. exp. et clin. sur la tub., 1892, p. 365. — [26] PATERSON, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 115. — [27] PÉRON, Soc. Biol., t. 97, p. 421. — [28] E. LEVY, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903, Nr. 9, S. 701—3. — [29] ARONSON, Berl. klin. Woch., 1896, S. 130; 1898, S. 484. — [30] KOCH, Deutsche med. Woch., 1890, Nr. 46; 1891, Nr. 3 u. 43. — [31] BANG, Deutsche Ztschr. f. Tiermed., Bd. 22, 1895/96, H. 1. — [32] VOGEL, D. Kampf geg. d. Tub. d. Rindviehs. Fischer, Jena 1897. — [33] EBER, Tuberkulinprobe u. Tub.-Bekämpfung beim Rinde. Berlin 1898. — [33a] State board of life Stock commissioners of Illinois. Med. news, 1900, vol. 77, p. 29. — [34] BECK, Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 9, S. 137; Centralbl. f. inn. Med., 1899, S. 893; Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 564. — [35] FRANCE, Tub. Congr. London, cit. b. KOCH, Deutsche med. Woch., 1901, S. 852. — [36] BANDELIER, Deutsche med. Woch., 1898, S. 798, 813. — [36a] Ders., ebd., 1902, Nr. 20, S. 357; Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 167; Centralbl. f. inn. Med., 1902, S. 832. — [37] FREYMUTH, Münch. med. Woch., 1903, S. 801. — [38] A. FRÄNKEL, Ztschr. f. Tub. u. s. w., 1900, S. 291. — [39] FISCHER, Correspbl. f. Schw. Aerzte, 33. Jahrg., Nr. 19; Münch. med. Woch., 1903, Bd. 2, S. 1838. — [40] C. HAMMER, Beitr. z. Klin. d. Tub., 1903, Bd. 1, S. 325; Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, S. 684. — [41] L. MAZZOTTI, Clin. med. Italiana, 1901, Nr. 9; Centralbl. f. inn. Med., 1902, p. 319. — [42] BAERI, Nuova rivista clin.-terap., 1901, Nr. 6; Münch. med. Woch., 1901, Nr. 48, S. 1941. — [43] TH.

Dombrowsky, Wratsch, Nr. 1, 1901; Ztschr. f. Tub., Bd. 2, S. 469. — [44] J. Denys, Berl. Tub.-Congr., S. 696. — Ders., Presse méd. belge, 1902, Nr. 27. — Ders., Bull. de l'acad. de méd. de Belgique, 1902, Nr. 7, p. 449—502; Ztschr. f. Tub., Bd. 4, S. 237. — [45] Moeller & Kaiserling, Ztschr. f. Tub., Bd. 3, S. 279. — [46] P. F. Krause, Deutsche med. Woch., 1899, S. 340. — [47] Goetsch, ebd., 1901, Nr. 25, S. 405; Centralbl. f. inn. Med., 1902, S. 144. — [48] Petruschky, Berl. Tub.-Congr., S. 444. — Ders., Berl. klin. Woch., 1899, S. 1120 u. 1141. — [49] Roemisch, Münch. med. Woch., 1902, S. 1913 u. 1970; Ztschr. f. Tub., Bd. 4, H. 3, S. 277; Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 175. — [50] Adler, Prag. med. Woch., 1903, S. 25, 40; Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, S. 746. — [51] Rosenberger, Centralbl. f. inn. Med., 1903, Nr. 19; Münch. med. Woch., 1903, Bd. 1, S. 872. — [52] Thorner, Deutsche med. Woch., 1892, Nr. 25. — [53] M. Thorner, ebd., 1893, Nr. 37. — [54] Spengler, Corrspbl. f. Schw. Aerzte, 1897, S. 604/5; 1898, S. 140. — [55] Arloing, Rodet & Courmont, Ann. Univ. Lyon, t. 6, p. 81; und Arloing, Leç. sur la tub., p. 278ff. — [56] Gamaleïa, Arch. méd. exp., 1891, p. 262. — [57] Baumgarten, Baumg. Arb., Bd. 2, S. 91, 1894. — Ders., Ueb. d. Einwirk. d. Kochschen Mittels a. d. Impftub. v. Kaninchen. Festschrift Virchow, Bd. 3 (Hirschwald). — Ders., Berl. klin. Woch., 1891, Nr. 19. — [58] E. Klebs, Wien. med. Woch., 1891, Nr. 15 u. 45. — [59] Gramatschikoff, Baumg. Arb., Bd. 1, H. 3, 1892. — [60] Czaplewski & Roloff, ebd., Bd. 2, H. 1, 1893, u. Berl. klin. Woch., 1892, Nr. 29. — [61] Dönitz, Deutsche med. Woch., 1891, S. 1289. — [62] Pfuhl, Zeitschr. f. Hyg., 1892, S. 241. — [63] Kitasato, ebd., 1892, S. 321. — [64] Fräntzel & Runkwitz, Deutsche med. Woch., 1890, S. 1053. — [65] M. Joseph, [66] Kaposi, [67] Arning, cit. n. Straus, l. c., p. 831/32. — [68] Goldschmidt, Berl. klin. Woch., 1891, Nr. 28. — [69] Babes & Kalendero, Deutsche med. Woch.. 1891, S. 115. — [70] J. Neumann, Wien. Klinik, Juni 1891. — [71] Straus & Teissier, Sem. méd., 1893, p. 364. — [72] Hueppe & Scholl, Berl. klin. Woch., 1891, S. 88 u. 193. — [73] O. Hertwig, Ueb. d. physiol. Grundlagen d. Tub.-Wirkung. Jena 1891. — [74] Buchner, Berl. klin. Woch., 1890, S. 673 u. 1084; Münch. med. Woch., 1890, Nr. 49. — [75] Roemer, Berl. klin. Woch., 1891, S. 1189. — [76] G. Klemperer, Ztschr. f. klin. Med., 1892, Bd. 20, S. 165. — [77] Gamaleïa, Ann. Pasteur, 1889, p. 542. — [78] Metschnikoff & Rudenko, ibid., 1891, p. 567. — [79] Buchner, Münch. med. Woch., 1891, Nr. 49. — [80] Kühne, Ztschr. f. Biol., Bd. 12, 1893, p. 221. — [81] Rosenbach, Grundl., Aufgab. u. Grenzen d. Therap. Wien u. Leipzig 1891. Deutsche med. Woch., 1891, p. 309. — [82] Matthes, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1894; Centralbl. f. inn. Med., Bd. 16, 1895. — [83] Viquerat, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, S. 293, Orig. — [84] Gamaleïa, Arch. de méd. exp., 1891. — [85] Arloing, Journ. méd. vétér., 1891, p. 117, 227. — [86] Eber, Ztschr. f. Tiermed., Bd. 21. — [87] Babes & Kalindero, Deutsche med. Woch., 1891. — [88] Babes & Proca, Ztschr. f. Hyg., 1896, Bd. 23. — [90] Matthes, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1894; Centralbl. f. inn. Med., 1895. — [91] Preisich & Hein, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902, S. 713. — [92] L. Zupnik, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1903, Bd. 76, H. 1—3; Münch. med. Woch., 1903, Bd. 2, S. 1219. — [93] Nitta, Bull. of the college of agricult., Tokio 1902; Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Ref., 1903, S. 110. — [94] E. Klebs, Münch. med. Woch., 1900, Nr. 49; 1901, Nr. 4 u. 17; Wien. med. Woch., 1891, Nr. 15 u. 45; Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, 1896. — [95] Jessen, Münch. med. Woch., 1902, S. 729; Deutsche med. Woch., 1902, V, S. 202. — [96] C. A. Klebs, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, S. 241. — [97] Röhrig, Centralbl. f. Krkh. d. Harnorg., 1901, Bd. 12, H. 5. — [98] Elsässer, Med. Woche, 1901, Nr. 44; 1902, Nr. 4. — [99] K. von Ruck, Ther. Gazette, 1897, Juni, p. 388; 1899; Münch. med. Woch., 1899, S. 533. — [100] Sutherland, Journ. of Tub., Juli 1899. — [101] Wilfred S. Hale, ibid., Juli 1901. — [102] S. v. Ruck, Therap. Gaz., 1902. — [103] Koch, Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 14. — [104] Zimmermann, Ophthalm. Klinik, 1898. — [105] Baumgarten & Walz, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, Nr. 14. — [106] Petruschky, Berl. klin. Woch., 1898, S. 259, Orig. — [107] Bandelier, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, 1903, H. 2, S. 315; Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34, S. 138. — [108] Raw & Hill, Lancet, 23. Juli 1898. — [109] van Rhyn, Journ. méd. de Brux., 1898, Nr. 35; Centralbl. f. inn. Med., 1899, S. 545. — [110] Baudach, Deutsche med. Woch., 1897, S. 544. — [111] Kaatzer, ebd., 1891, Nr. 3; Deutsche Med.-Ztg., 1896, S. 471. — [112] H. Stark, Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 17. — [113] Beck, ebd., 1898, Ther. Beil., S. 41. — [114] W. Bussenius & H. Cossmann, D. Tuberk. T. R. seine Wirk. u. seine Stell. in d. Therap. d. inn. u. äußer. Tub., Berlin 1898. Corrspbl. f. Schw. Aerzte, 1898, S. 500; Petersb. med. Woch., 1898, p. 270. — [115] Dauriac, Progr. méd., 1897, Nr. 49. — [116] Doutrelepont, Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 21. — [117] van Hoorn, ebd., 1897, Nr. 39; 1898, Nr. 7. — [118] Raw & Abraham, Lancet 1898, 23. Juli. — [119] Huber, Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 7. — [120] Spengler, Deutsche med. Woch., 1897, S. 575. — [121] Burckhardt, Berl. klin. Woch., 1898, S. 143. — [122] Reinhold, Münch. med.

Woch., 1898, S. 681. — [123] FREYMUTH, Ther. Mtsh., 1898, Nr. 6; Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 117. — [124] STEMPEL, Münch. med. Woch., 1897, Nr. 48. — [125] NENCKI, Presse méd., 1897, Nr. 46. — [126] SCHRÖDER, Münch. med. Woch., 1897, S. 797. — [127] HUBER, Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 7. — [128] KOCH, Deutsche med. Woch., 1901, S. 829. — [129] H. BUCHNER, Münch. med. Woch., 1897, 23. März, S. 298. — [130] M. HAHN, ebd., 1897, S. 1344. — [131] LANDMANN, Hyg. Rdsch., 1898; 1900, Nr. 8; Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, S. 870. — [132] v. LINGELSHEIM, Deutsche med. Woch., 1898, S. 583. — [134] E. NEUFELD, ebd., 1899, Nr. 13, S. 103; Centralbl. f. inn. Med., 1899, S. 545. — [135] v. BEHRING, Deutsche med. Woch., 1898, S. 294. — [136] HÉRICOURT & RICHET, C. r. d. biol., 1890, p. 316; 630; Étud. exp. et clin. sur la tub., t. 2, 1890, p. 381; s. auch C. r. d. soc. d. biol., 1891, p. 335. — [137] BERTIN & PICQ, Compt. rend. soc. biol., 1890, p. 719. — [138] BARADAT, Ztschr. f. Tub., Bd. 2, 1901, p. 303, Orig. — [139] HÉRICOURT, LANGLOIS & ST. HILAIRE, Compt. rend. soc. biol., 1891, p. 45. — [140] HÉRICOURT & RICHET, Compt. rend. acad. sc., t. 130, p. 605; Hyg. Rdsch., 1900, p. 1087. — [141] DAREMBERG, Traitement de la phthisie pulmonaire. Paris 1892. — [142] HÉRICOURT & RICHET, Compt. rend. soc. biol., 1890, p. 630. — VERNEUIL, Étud. exp. et clin. sur la tub., 1890, p. 381; 678; 1892, p. 139. — [143] BABES & PROCA, La méd. moderne, 1896. — [144] AUCLAIR, Arch. méd. exp., 1896, t. 8, p. 445. — [145] PATERSON, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 115, 1897. — [146] NIEMANN, Münch. med. Woch., 1897, S. 59. — [147] MAXUTOW, Deutsche Med.-Ztg., 1899, S. 841—853. — [148] MARAGLIANO, Berl. klin. Woch., 1899, S. 1073. — [149] Ders., Soc. Biol., 1897, p. 309. — [150] BEZANÇON & GOUGET, ibid., 1899, p. 521. — [151] FRENKEL & BRONSTEIN, Berl. klin. Woch., 1901, S. 861; Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 481 u. 513; Bd. 33, S. 33. — [152] E. MARAGLIANO, Berl. klin. Woch., 1899, S. 385. — [153] BUSSENIUS & HAGER, Deutsche Aerzte-Ztg., 1896, S. 133. — [154] ULRICH, Ther. M., 1898, Nr. 10. — [155] MIRCOLIS, Tub.-Congr. Neapel 1900. — [156] A. MAFFUCCI & A. DI VESTEA, Rivesta d'Igiene, vol. 12; Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901, S. 383. — [157] F. ARLOING, Compt. rend. soc. biol. 1899, p. 752, 1076. — [158] HIRSCHFELDER, Deutsche med. Woch., 1897, Th. B., Nr. 4. — [169] DE SCHWEINITZ & DORSET, Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, Nr. 8/9. — [160] LOOMIS, New-York mew. news, 1899, Bd. 74, S. 294. — [161] TRUDEAU, Brit. med. Journ., 1898, vol. 2, p. 1849. — [162] TRUDEAU & BALDWIN, Transact. ass. americ. physic., 1898. BALDWIN, Boston med. and surg. journ., 1900. — [163] STUBBERT, New-York med. news, vol. 74, p. 294. — [174] LEMEN, New-York med. journ., 14. V. 1898. — [165] PAQUIN, St. Louis med. et surg. journ., 1895, March. — [166] FISCH, Journ. americ. med. assoc., 30. Oct. 1897. Ref. New-York med. journ., vol. 1, 1898. Journ. amer. med. assoc., 1899, vol. 32, p. 705, 746. — [167] HOLMES, Journ. amer. med. assoc., vol. 33, p. 886, 1899 (Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, S. 521). — [168] FREUDENTHAL, New-York med. news, vol. 74, 1899, p. 193 (Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, S. 408). — [169] F. NEUFELD, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 37. — [170] v. BEHRING, ebd., 1898, S. 293. — [171] Ders., Stockholmer Vortrag. Nobelpreis 12. Dez. 1901. (Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 705.) — Ders., Vortr. im Ver. f. inn. Med., Berlin, Januar 1903. Beitr. z. exp. Ther., H. 5; Ztschr. f. Tierm., Bd. 4, S. 328; Wien. klin. Woch., 1903, S. 337. — [172] BABES, Congr. de tub., 1893. — [173] ROEMER, Beitr. z. exp. Ther., H. 6 u. 7, Marburg 1902—1903. — [174] THOMASSEN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Ref., S. 176. Rec. de méd. vét., 1903. — [175] PEARSON, LEONARD & GILLILAND, Philad. med. journ., 28. Nov. 1902. — [176] MARMOREK, Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 48. — [176a] v. BEHRING, ebd., 1904, Nr. 4.

Nachtrag.

Allgemeines. [177] BRUSCHETTINI, Rif. med., 1899, p. 442. — [178] DIEUDONNÉ, Immunität, Schutzimpfung u. Serumtherapie. 3. Aufl., Leipzig 1903. — [178a] KOSSEL, WEBER & HEUSS und WEBER & BOFINGER, Tub. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 1, 1904. — [178b] F. F. FRIEDMANN, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 50 u. 1904, Nr. 5. — [178c] MOELLER, Ztschr. f. Tub., Bd. 5, H. 3.

Tuberkulin im allgemeinen. [179] DECHANDT, »Das Tuberkulin«. In.-Diss. Leipzig 1901. — [180] GUINARD, Rev. de la tub., 1902, p. 289; Ztschr. f. Tub., Bd. 4, S. 459. — [181] HERON, Philad. med. journ., 1901, p. 494; Ztschr. f. Tub., Bd. 3, H. 5. — [182] HOEN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 216. — [183] KINGHORN, ebd., Bd. 32, S. 767. — [184] LEHNERT, Deutsche landw. Pr., 1900, S. 308; Centralbl. f. Bakt., Bd. 27. — [185] A. NEISSER, Ther. d. Geg., 1900, S. 22. — [186] PREISICH, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 712. — [187] TAVEL, Corrspbl. f. Schw. Aerzte, 1897, S. 463 u. 481. — [188] E. WEIGERT, Thèse Lyon, 1902. (Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 670.)

Tuberkulin zur Diagnose. [189] DINULESCU, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 277. — [190] FARZIER & BIGGS, Ztschr. f. Tub., Bd. 3, H. 1. — [191] GRUNENWALD,

Münch. med. Woch., 1903, S. 1870. — [192] Hammer, ebd., 1903, S. 1094. — [193] Morelle, Presse méd., 1903, p. 800. — [194] Naumann, Reichs-Med.-Anz., 1902, Nr. 9; Berl. klin. Woch., S. 41, L. — [195] Roepke, Tuberculosis, 1902, S. 104. — [196] Rumpf, Ztschr. f. Tub., Bd. 3, H. 4.

Tuberkulintherapie. [197] Brieger, Berl. Tub.-Congr., 1899, S. 370. — [198] Lahrtz, In.-Diss. Greifswald 1898. (Centralbl. f. Bakt., Bd. 24.) — [199] Münzer, Prag. med. Woch., 1903, S. 145. — [200] de Ponthière, Ann. mal. oreille, 1903, Nr. 8. — [201] Rembold, Ztschr. f. Hyg., Bd. 26, S. 192. — [202] Schiech, Gräfes Arch., Bd. 50, H. 2.

Tuberkulin R. [203] Escherich, Kl.-cas. Beitr., 1897; Prag. med. Woch., 1900, S. 517. — [204] Fabian, In.-Diss. Königsberg 1898. (Centralbl. f. Bakt., Bd. 24.) — [205] Gavello & Simoni, Gaz. med. Torino, 1898, Nr. 35. — [206] Kernig, Petersb. med. Woch., 1898, S. 53. — [207] Mitulescu, Deutsche med. Woch., 1902, S. 697. — [208] Scheuber, Prag. med. Woch., 1898, S. 37 u. 51.

Serotherapie. [209] Arloing & Gebhardt, Deutsche med. Woch., 1901, Litterat., S. 186. — [210] Guerder, Rev. de méd., Mars 1903; Münch. med. Woch. S. 875. — [211] Guinard, Lyon méd., 1898, p. 357. (Centralbl. f. Bakt., Bd. 24.) (Hirschfelds Oxytuberklin.) — [212] Tavel, Corrspbl. f. Schweizer Aerzte, 1896, S. 150. — [213] Yabé, »Sur l'immunité et la sérothérapie de la tub.« Paris 1902. (Ztschr. f. Tub., Bd. 3, Hf. 2.)

v. Behrings Methode. [214] Miessner, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 607. — [215] v. Niessen, Klin.-ther. Woch., 1903, S. 706, 746, 775. — [216] C. Weigert, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 41.

Agglutination des Tuberkelbacillus.

Das Bestreben, die bei anderen Krankheiten, besonders dem Typhus, so wertvolle Serumreaktion auch bei der Tuberkulose anzuwenden, stieß hier auf besondere Schwierigkeit, da die T.-B. sich in der Kultur in festen, schwer lösbaren Verbänden finden.

Erst den Bemühungen Arloings[1] (1898) war es gelungen, sogenannte homogene Kulturen von Tuberkelbazillen zu erzeugen, dass heißt das Wachstum derart zu verändern, dass keine festen Verbände entstanden, sondern die Bazillen in der Nährflüssigkeit sich gleichmäßig verteilten und dieselbe trübten.

Diese homogenen Kulturen wurden dann auch nach Arloing & Courmonts Angaben durch das Serum von tuberkulösen Menschen oder von Tieren, die mit Tuberkulin oder abgeschwächten Tuberkelbazillen vorbehandelt waren, agglutiniert, während sie durch das Blut gesunder Menschen in der Regel unbeeinflusst blieben.

Im April 1898 beschrieb S. Arloing sein Verfahren. Nur wenige Wochen später, und unabhängig von Arloing, veröffentlichte Dubard[2] ein ähnliches. Die homogene Kultur wird folgendermaßen gewonnen (Arloing & Courmont[3]).

Gute Kartoffelscheiben werden in Glasröhrchen gesteckt, die mit etwa 6 proz. Glycerinwasser beschickt und sterilisiert werden. Nach der Aussaat werden die Röhrchen schräg gestellt, so dass das Wasser das untere Kartoffelende berührt, und bei 38—39° aufbewahrt.

Es zeigen sich schnell fettig glänzende Kolonieen, die leicht verreibbar sind. (Ursprünglich stellte Arloing mit einer Emulsion dieser Kulturen seine Versuche an.) Diese Kolonieen wachsen auch an der Oberfläche des Glycerinwassers weiter, oft aber trüben sie dies. Die Neigung hierzu wird befördert, indem man jeden 2. Tag durch vorsichtiges Drehen die Kulturscheibe benetzt. Haben sich so nach Wochen die Bazillen an das Wachstum in Flüssigkeit gewöhnt, so werden sie in Kolben mit Glycerinbouillon übertragen, die mehr-

mals täglich kräftig geschüttelt werden. Nach 3—4 Tagen zeigt sich geringes Wachstum am Boden, bald aber trübt sich die ganze Bouillon. Als **Nährboden** benutzt man am besten Kalbsbouillon, mit 1% Pepton und 6% Glycerin versetzt, bei 110° möglichst kurze Zeit sterilisiert, und in cylindrische Ballons mit flachem Boden gefüllt.

Solche Kulturen zeichnen sich in späteren Generationen durch besonders **schnelles Wachstum** aus und trüben die Bouillon schon etwa vom 4. Tage an. Die Bazillen sind ferner nach ARLOING & COURMONT[3] weniger säurefest; (dies wurde von EISENBERG & KELLER[4] und z. T. von C. FRÄNKEL[5] bestätigt, von BECK & RABINOWITSCH[6] bestritten. Ihre **Virulenz** ist **abgeschwächt**: sie zeigen eine lebhafte **Beweglichkeit**, die aber nach den meisten Autoren (BECK & RABINOWITSCH, C. FRÄNKEL, EISENBERG & KELLER nur als gesteigerte Molekularbewegung aufzufassen ist. Vor allem besitzen die Bazillen die Eigenschaft, durch das Blutserum Tuberkulöser agglutiniert zu werden.

Im Eisschrank oder mit geringem Formolzusatz (1—2 ‰) lässt sich weiteres Wachstum der homogenen Kulturen verhindern, und sind dieselben in zur Reaktion geeignetem Zustande aufzubewahren (ARLOING & COURMONT[7]. Zur Anstellung der Reaktion werden am besten 8—12tägige Kulturen, je nach der Wachstumsgeschwindigkeit, benutzt. Das **Serum** wird durch Stich in den Finger, oder besser durch Schröpfkopf gewonnen und schnell zentrifugiert. Es kann mit $^1/_{10}$ Teil einer Lösung von Karbol 5,0, Glycerin 5,0, aqu. dest. ad 100,0 konserviert werden.

Es werden Mischungen von 1 Teil Serum mit 1—20, ev. noch mehr Teilen Testflüssigkeit in 1—2 ccm haltenden, 0,7 mm dicken, schräg gestellten Röhrchen auf 6—24 Stunden in den Brütofen verbracht. **Positive Reaktion** zeigt sich dadurch an, dass ein **Niederschlag** entsteht, über welchem sich die Flüssigkeit mehr oder weniger vollständig klärt. Das Röhrchen soll dabei gegen dunklen Hintergrund gehalten werden. Unter dem Mikroskop sieht man die Bazillen in Gruppen zusammengeballt, bisweilen einige einzeln.

Als **positiv** ist die Agglutination zu bezeichnen, wenn die **Klärung** des Inhalts mindestens bei der Verdünnung 1 Serum : 5 eintritt ($^1/_5$ Agglutinationswert). Bei noch geringeren Verdünnungen oder gar bei Serum und Kultur āā sind Agglutinationen ohne Bedeutung, während positiver Ausfall bei Verdünnungen von $^1/_{15}$ weitere Verdünnungen von $^1/_{20}$, $^1/_{30}$ u. s. w. zur Grenzbestimmung der Agglutinationskraft erheischt.

Die ARLOINGsche Methode hat den Nachteil, dass sie schwer ausführbar ist und dass besonders die homogenen Kulturen schwierig zu beschaffen sind. Deshalb ersetzen V. BEHRING & ROMBERG[8] sowie R. KOCH die lebenden Kulturen durch Emulsionen getrockneter und fein verriebener Bazillen, ausgehend von der Anschauung, dass die Agglutination kein biologischer, sondern ein chemischer Vorgang sei:

V. BEHRING gewann durch Einwirkung von 1 Liter $^1/_2$ proz. Natronlauge auf 10 g abgetöteter, getrockneter und zerkleinerter Tuberkelbazillen während 8 Tage bei 37° eine Emulsion (Tb. G.), eine milchige Flüssigkeit. Die alkalische Reaktion derselben stumpft er durch Essigsäure ab, ohne dadurch deren Haltbarkeit wesentlich zu beeinträchtigen. In solcher Emulsion ruft geeignetes Serum, genau wie bei lebenden Bazillen, vollständige Agglutination hervor. In völlig klaren, farblosen, durch Auflösung der Bazillen hergestellten Präparaten entstand durch solches Serum ein Niederschlag (V. BEHRING ; das klare Präparat, in der Verdünnung von 1:1000, agglutinierte nach ROMBERG zu-

weilen noch bei einem Serumzusatz von 1:20, während die Emulsion nur bis 1:10 geklärt wurde, in anderen Fällen zeigte sich die Emulsion überlegen.

Letzterer gibt Romberg den Vorzug, weil ein spärlicher Niederschlag in der klaren Lösung schwer erkennbar ist.

Koch[9] wendet eine viel verdünntere Testflüssigkeit an und verreibt staubförmige Bazillensubstanz (von den Höchster Farbwerken hergestellt) mit 100 Teilen einer Lösung von 0,5 Karbol in 0,85 proz. Chlornatriumlösung, zentrifugiert die Flüssigkeit und verdünnt sie weiter (auf 1 : 1000) mit der 3fachen Menge Karbollösung. So ist die Testflüssigkeit im Eisschrank zu konservieren und zum Gebrauch noch 10fach zu verdünnen. Die fertige Testflüssigkeit (1 : 10000) ist nur eben noch opaleszent. Die Reaktion, abends in den Brütschrank gestellt, ist morgens fertig zur Prüfung. Die Entstehung eines Niederschlages zeigt den positiven Ausfall an. Als untere Grenze der Reaktion gilt ein eben noch erkennbarer, gleichmäßig in der Flüssigkeit verteilter, schwebender Niederschlag.

Von weiteren Autoren, die Testflüssigkeiten hergestellt haben, hat Köppen[10] sein Ziel durch Verseifung der getrockneten Bazillen mit 33$^1/_3$ proz. Kalilauge zu erreichen gesucht.

Hawthorn[11] züchtet T.-B. auf einem Nährboden von 20 g Pepton und 7 g Seesalz auf 1 l Wasser. Die Acidität dieses Nährbodens stumpft er auf die Hälfte ab. Die Flüssigkeit, in der sich die Bazillen gut entwickeln, soll sich zu Agglutinationsversuchen vorzüglich eignen.

Noch eine neue Testflüssigkeit für die Serumreaktion gibt Kitajima an. Eine 4—5 Wochen alte Kultur wird eine Stunde lang im Dampftopf erhitzt und filtriert und bis zur Farblosigkeit mit 0,5proz. Karbollösung verdünnt. Diese Stammflüssigkeit gibt mit dem Serum Tuberkulöser einen leicht erkennbaren Niederschlag, der in einigen Minuten bis 24 Stunden auftritt.

Die mit der französischen Methode (homogene Kultur) und mit der deutschen (Verreibungsextrakt) erhaltenen Resultate sind im allgemeinen gleich (Rumpf & Guinard[13]); selten ergaben sich wesentliche Unterschiede. Nur bei solchen Kranken, deren Agglutinationsvermögen nach Kochs Vorschrift durch Injektionen von Verreibungsextrakt gesteigert war, wirkte das Serum auf dieses mehr als auf die homogene Kultur.

Unerklärt sind die widersprechenden Berichte der verschiedenen Autoren über die **Brauchbarkeit des Verfahrens.** Arloing & Courmont[14,15] empfahlen es dringend als das schnellste und gefahrloseste, dabei zuverlässige Mittel zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Gerade im Frühstadium reagierten die meisten Phthisiker positiv; die des vorgerückten Stadiums, desgleichen die schnell progredient und letal verlaufenden Fälle agglutinierten seltener, ebenso allgemeine Miliartuberkulose und tuberkulöse Meningitis. Wo die Reaktion bei scheinbar Gesunden auftrete, deute sie mit Sicherheit versteckte Tuberkulose an. Wie Courmont[16] hervorhebt, geben auch seröse Ergüsse tuberkulöser Natur die Agglutination, ebenso wie das Blutserum, ja oft stärker, während nicht tuberkulöse Ergüsse fast niemals agglutinierten.

Die Ergebnisse der Erfinder der Methode wurden von Mongour & Buard[17], Mosny[18], Ferré[19], Rothamel[20], Buard[21], Carrière[22], von Knopf[23] und von Bendix[24] (aus Leydens Klinik) bestätigt.

Im Gegensatz dazu erhielten Beck & Rabinowitsch[25] an Menschen und Rindern, sowie C. Fränkel[5] und Horcicka[26] ganz gesetzlos bei Kranken und Gesunden bald positive, bald negative Resultate, so dass

sie die Agglutination als diagnostisches Mittel für völlig ungeeignet erklärten. Ebenso urteilen Masius & Beco[27], Nebelthau[28], de Grazia[29], Thellung[30], v. Gebhardt & v. Torday[31], Ruitinga[32], Eisenberg & Keller[33], Löb[34].

Nach den mit Bazillenverreibungsextrakt angestellten Versuchen agglutinieren nur Phthisiker des ersten Stadiums in überwiegender Mehrzahl; mit fortschreitender Krankheit nimmt prozentuale Häufigkeit und Intensität der Agglutination ab. Bei auftretender Besserung sahen Rumpf & Guinard[13] bisweilen Agglutination auftreten, wo sie bisher fehlte, doch kam auch das Gegenteil vor. Aber auch von manifester Tuberkulose freie Erwachsene weisen in hohem Prozentsatz Agglutinationsvermögen auf, und zwar mit zunehmendem Alter seltener (nach Romberg[8] vom 14—40. Jahre in über 70 %, später in 50—60 % der Fälle). Es soll dies der Häufigkeit aktiv latenter Tuberkulose im jugendlichen Alter entsprechen, die später in inaktive übergeht (Nägeli). Bei Neugeborenen (Nabelschnurblut) findet sich niemals Agglutination (Romberg).

Das Agglutinationsvermögen lässt sich verstärken durch Injektion von Tuberkulosegiftpräparaten und zwar durch das T. R. mehr als durch das Alttuberkulin, am wirksamsten jedoch durch die von Koch (l. c.) zu diesem Zweck angegebene und am Menschen geprüfte Methode.

Koch[9] injiziert das gesamte Verreibungsextrakt der trockenen Bazillen in 50 % Glycerin (nicht nur das des Zentrifugenbodensatzes T. R.) mit hoher Anfangsdosis und in schneller Steigerung. Nur so bleibe die Agglutinationskraft erhalten und lasse sich bis zu sonst unerhörter Höhe ($^1/_{300}$) steigern. Die Serumreaktion dient Koch zur Kontrolle der durch die Behandlung erreichten Immunisierung.

Bei Tieren bestehen außer den Unterschieden der Arten auch gewisse individuelle Verschiedenheiten im Verhalten des Serums. Meerschweinchen und Kaninchen haben kein oder nur geringes Agglutinationsvermögen, etwas stärker Hund und Ziege, noch stärker Esel, Rind, Pferd (Arloing, Beck & Rabinowitsch, Koch); nach Arloing steht das natürliche Agglutinationsvermögen im umgekehrten Verhältnis zur Tuberkulose-Empfänglichkeit. Der Mensch rangiert in Bezug auf die natürliche Agglutinationskraft ähnlich wie das Meerschweinchen. Infektion mit T.-B. erhöht die Agglutinationskraft bei nur mäßig wirksamer Impfung, während hochvirulente Infektion sie bei empfänglichen Tieren nicht wesentlich steigert (Arloing & Courmont[90]); insbesondere lassen sich durch wiederholte Impfungen mit abgeschwächten oder abgetöteten Kulturen enorme Agglutinationswerte erzielen, so beim Hunde bis zu einer Verdünnung von $^1/_{600}$ (Courmont), bei der Ziege von $^1/_{1500}$, beim Esel von $^1/_{3500}$, beim Kaninchen von $^1/_{400}$ u. s. w. (Koch). Auch der Erguss experimenteller, tuberkulöser Pleuritiden agglutiniert wie das Blutserum, was bei nichttuberkulösen, experimentellen, serösen Ergüssen niemals vorkommt (Courmont[16]).

Nach S. Arloing[35] sind auch wiederholte Injektionen von Sublimat, Eukalyptol, Kreosot, Guajakol imstande, die Agglutinationsfähigkeit zu erhöhen.

Die Serumreaktion ist übrigens, ebenso wie die Tuberkulinreaktion, dem Tuberkelbacillus mit seinen säurefesten Verwandten gemeinsam. Tuberkulöses Serum agglutiniert auch diese, und das Serum von mit säurefesten Bazillen geimpften Tieren agglutiniert auch den Tuberkelbacillus. (Koch[9], Courmont & Descos[36].)

Bis jetzt können wir in der Agglutinationskraft des Serums Tuberkulöser nur eine interessante, in ihrem Wesen nicht genügend aufgeklärte Thatsache sehen. Diagnostische Bedeutung können wir jedoch der Serumreaktion nicht zuerkennen, da sie in vielen Fällen von Phthise, auch beginnender, im Stiche lässt, andrerseits bei zahlreichen Personen, deren völlige Tuberkulosefreiheit durch die Sektion erwiesen wurde (Eisenberg & Keller[4]), positiv ausfällt.

Die prognostische Bedeutung und der Wert der Serumreaktion als Maßstab der erreichten Immunität wird von Castellani[37], Thellung[30], Neufeld[38], Masius & Beco[27] bestritten, mit der Begründung, dass Agglutinationsvermögen und Immunität nicht in inneren Beziehungen zu einander stehen (vgl. F. Arloing[39]).

Litteratur.

[1] S. Arloing, Congr. de méd. int. Montpellier, 12.—17. Avril 1898. — Ders., Compt. rend. ac. scienc., t. 126, p. 1319 et 1398 (1898). — [2] Dubard, Compt. rend. soc. biol., 30. Avril 1898, p. 474. — [3] S. Arloing & Courmont, Compt. rend. ac. scienc., t. 127, p. 312; Congr. ét. d. l. tub., Paris 1898, p. 583. — [4] Eisenberg & Keller, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 549. — [5] C. Fränkel, Hyg. Rundsch., 1900, S. 640. — [6] Beck & Rabinowitsch, Deutsche med. Woch., 1900, S. 400 u. 1901, S. 145; Ztschr. f. Hyg., Bd. 37, S. 205. — [7] S. Arloing & Courmont, Compt. rend. soc. biol., 1901, p. 1093. — [8] Romberg, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 18 u. 19; Münch. med. Woch., 1902, S. 89. — [9] R. Koch, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 48, S. 829. — [10] Köppen, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, S. 6. — [11] Hawthorn, Compt. rend. soc. biol., 1902, p. 632 et 1903, Nr. 11, p. 398 et 816. — [12] Kitajima, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 747. — [13] Rumpf & Guinard, Deutsche med. Woch., 1902, S. 131. — [14] S. Arloing & Courmont, Congr. ét. tub., Paris 1898, p. 586; Compt. rend. ac. scienc., 1898, t. 127, p. 425; Berl. Tub.-Congr., 1893, S. 229; Ztschr. f. Tub., Bd. 1, H. 1—2, 1900; Presse méd., 1900, Nr. 73; Deutsche med. Woch., 1900, S. 766; Gaz. des hôp., 1900, p. 1467. — [15] S. Arloing, Congr. intern., Paris 1900; Journ. méd. vétér., 1900, p. 449; Berl. klin. Woch., 1901, S. 712. — [16] Courmont, Compt. rend. soc. biol., 1898, p. 605, 1900, p. 1000 et 1901, p. 746; Presse méd., 1898, Nr. 49; Congr. ét. tub., Paris 1898, p. 578; Arch. méd. expér., 1900, p. 697; Soc. hôpit. Lyon, 1902, p. 157. — [17] Mongour & Buard, Compt. rend. soc. biol., 1898, p. 1142, 1899, p. 564 et 656; Journ. de méd. Bordeaux, 1899. — [18] Mosny, 13. intern. med. Congr., Paris 1900. — [19] Ferré, ibid. — [20] Rothamel, Thèse Bordeaux, 1899 et 1900. — [21] Buard, ibid.; Journ. phys. et path. gén., 1900, Nr. 5. — [22] Carrière, Compt. rend. soc. biol., 1901, p. 746. — [23] Knopf, Ztschr. f. Tub., Bd. 1, 1900, S. 187; Journ. amer. med. ass., 1899. — [24] Bendix, Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 14. — [25] Beck & Rabinowitsch, Deutsche med. Woch., 1900, S. 400; 1901, S. 145; Ztschr. f. Hyg., Bd. 37, S. 205. — [26] Horcicka, Hyg. Rundsch., Bd. 10, 1900, S. 1073. — [27] Masius & Beco, Bull. ac. r. méd. Belg., 1902, p. 107 (Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 563). — [28] Nebelthau, Ver. d. Aerzte, Halle 1902, 5. März; Münch. med. Woch., S. 1241. — [29] de Grazia, Gaz. d. osped., 8. Sept., 1901; Berl. klin. Woch., 1902, S. 229 u. 262. — [30] Thellung, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 28. — [31] v. Gebhardt & v. Torday, Münch. med. Woch., 1902, S. 1171. — [32] Ruitinga, Diss. Amsterdam 1901, Ztschr. f. Tub., Bd. 3, 1902, S. 489. — [33] Eisenberg & Keller, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 548. — [34] Löb, Transact. Chicago path. soc., 1902, p. 141 (Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 16) and Journ. amer. med. ass., vol. 40, p. 1423. — [35] S. Arloing, Compt. rend. ac. sc., vol. 126, p. 1550. — [36] Courmomt & Descos, Compt. rend. soc. biol., 1902, p. 1355 et 1357. — [37] Castellani, Ztschr. f. Hyg. Bd. 40, 1902, S. 1. — [38] Neufeld, ebd., S. 54. — [39] F. Arloing, Compt. rend. soc. biol., 1899, p. 751, 1901, p. 781 et 951, 1902, p. 1428. — [40] Arloing & Courmont, ibid., 1900, p. 1025; Journ. de phys. et de pathol. gén., 1900, p. 82. — [41] v. Bogaert & Klynens, Ztschr. f. Tub., Bd. 1, S. 194, 1900. — [42] Casagrandi, Atti soc. Lancis., 11. Jan. 1901. — [43] Clément, Thèse Lyon, 1900. — [44] Caffarena, Münch. med. Woch., 1903, S. 90. — [45] Dieudonné, Deutsche milit.-ärztl. Z., 1900, S. 526. — [46] Edsall, Amer. journ. of med. sc., vol. 120, Nr. 1, 1900. — [47] Ficker, Ztschr. f. Tub., Bd. 2, 1901, S. 321. — [48] de Gregorio & Ascoli, Il Policlinico, 1902. — [49] Jlvento, Rif. med., 1902, S. 261 (Münch. med. Woch., 1903, S. 524). — [50] Iwanow, Med. Oboz, 1901, Nr. 12. — [51] Kraus & Löw, Wien. klin. Woch., 1899, Nr. 5. — [52] Marzagalli & Caffarena, Münch. med. Woch.,

1903, S. 90. — [53] PARK, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, S. 675. — [54] WIDAL & RAVAUT, Gaz. des hôp., 1901, Nr. 94 (Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 91). — [55] GOLDBERG, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, S. 605. — [56] DONATH, Wien. klin. Rundsch., 1901, Nr. 41. — [57] FEITU, Thèse Lyon 1900 (Centralbl. f. Bakt., Bd. 29). — [58] HERZ, Naturf.-Vers. Carlsbad, 1902, II, 2, S. 457. — [59] KASARINOW, Wratsch, 1902, Nr. 1; Deutsche med. Woch., Litt., S. 46. — [60] VINCENT, Compt. rend. soc. biol., 1903, p. 533. — [61] WRIGHT, Lancet 1903, p. 1299. — [62] DESCOS, Thèse Lyon 1902, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 165.

Wertbestimmung des Tuberkulins.

Von

W. Dönitz.

Die von R. KOCH[1] selber angegebene Wertbestimmung des Tuberkulins bezweckt, einen Mindestgehalt des Präparates an wirksamen Bestandteilen zu gewährleisten. Sie besteht darin, dass 0,5 ccm Tuberkulin ein ungefähr 4 Wochen vorher mit Tuberkulose infiziertes Meerschweinchen binnen 30 Stunden töten müssen, unter Hervorrufung von heftiger hämorrhagischer Entzündung in der Umgebung der tuberkulösen Herde.

Als dann im Jahre 1897 das Tuberkulin in das Arzneibuch des Deutschen Reiches aufgenommen werden sollte, wurde das EHRLICHsche Institut beauftragt, eine schärfere Prüfungsmethode zu ermitteln, nachdem man darauf aufmerksam geworden war, dass einzelne in den Handel kommende Präparate auffallend stärkere Reaktionen hervorriefen als andere. Die vom Verfasser[2] ausgeführte Untersuchung ergab, dass tuberkulöse Meerschweinchen in einem gewissen Stadium der Erkrankung schon durch 0,1—0,3 ccm Tuberkulin getötet werden, je nach der thatsächlich wechselnden Stärke des Präparates. Die Virulenz der zu diesen Feststellungen benutzten Kultur war derart, dass die Meerschweinchen, im Gewicht von 350—400 g, nach der gewöhnlichen subkutanen Infektion in 6—8 Wochen eingingen. Um die Versuchszeit abzukürzen, wurde die intraperitoneale Infektion gewählt. Gegen Ende der 2. und Anfang der 3. Woche begannen die Tiere ständig an Gewicht zu verlieren, infolge stärkerer Ausbreitung der Erkrankung. Zu diesem Zeitpunkt eignen sie sich am besten zur Anstellung der Prüfung. Um die Schwere der Infektion möglichst gleichmäßig zu gestalten, wurde eine bestimmte Menge 9—11tägiger Kultur mit einer abgemessenen Menge Salzwasser gleichmäßig verrieben und davon so viel eingespritzt, dass auf jedes Tier ungefähr $^1/_2$ mg Kultur kam.

Da man bei derartigen Versuchen nicht allein von der Virulenz der Kultur, sondern auch von dem nicht genau zu berechnenden Stadium der Erkrankung abhängig ist, müssen immer gleichzeitig zwei Tiere mit derselben Dosis, aber mit verschiedenem Tuberkulin geprüft werden; das eine mit dem Präparat, dessen Wert bestimmt werden soll, das andere mit einem solchen von bekanntem Wert, einem Standard-Tuberkulin. Zur Aufbewahrung dieses Standard-Tuberkulins, das ein für allemal zum Vergleich herangezogen werden muss, wenn die Prüfung einigermaßen genau sein soll, bedarf es keiner besonderen Vorsichtsmaßregeln, denn das Tuberkulin ist eine außerordentlich haltbare Substanz, wie man aus der Untersuchung einer ganzen Reihe von Proben schließen muss, die verschiedene Zeit lang aufbewahrt worden waren

und sich alle nicht wesentlich von dem Durchschnittswert entfernten. Da diese Proben alle in gleicher Weise hergestellt waren, darf man wohl annehmen, dass das Tuberkulin im Laufe der Jahre seinen Wert nicht merklich ändert.

In den Fabriken lässt sich durch Mischen der zu verschiedenen Zeiten gewonnenen Ausbeute ein sehr gleichmäßiges Präparat, ein Durchschnittspräparat gewinnen.

Die hier besprochene Prüfungsmethode ist gewiss umständlich, hat sich aber durch keine einfachere ersetzen lassen. Die Prüfung an gesunden Tieren ergiebt ganz unsichere Resultate, hauptsächlich wohl deshalb, weil zur bloßen Erhöhung der Temperatur des Meerschweinchens um 1° schon so große Dosen nötig sind, dass dabei nicht nur das spezifische Gift, sondern auch andere Bestandteile des Tuberkulins, wie Glycerin, Albumosen u. s. w. zur Wirkung gelangen. Die Angabe Kaspareks[3], dass schon $^1/_4$ mg subkutan bei einem Meerschweinchen von 450 g eine Temperaturerhöhung von mehr als 1° hervorbringt, beruht auf einem Irrtum; es ist ungefähr die 600fache Menge dazu nötig, wie Verfasser gezeigt hat.

Die aus dem Tuberkulin durch Ausfällung hergestellten Präparate würden nach derselben Methode zu prüfen sein wie das Rohtuberkulin, doch kommen sie nicht in Betracht, da sich bisher noch keines von ihnen eingebürgert hat.

Für die im Marburger Institut für experimentelle Therapie hergestellten Gifte aus Tuberkelbazillen hat v. Lingelsheim[4] die intrakranielle Prüfungsmethode in Vorschlag gebracht; indessen zeigte Neufeld[5], dass hierbei die tödliche Dosis dieser Präparate ungefähr doppelt so groß ist als die von Natriumsulfat und anderen Salzen, so dass es sich hierbei gar nicht um das handelt, was unter spezifischen Bakteriengiften verstanden wird. Diese wirken allerdings endokraniell schon bei Anwendung eines sehr kleinen Bruchteiles der sonst tödlichen Dosis, wie Roux & Borrel[6] für das Tetanusgift und Arn. Cantani[7] für andere Bakteriengifte gezeigt haben.

Bei der Prüfung der neuen, von R. Koch eingeführten Präparate, welche in Aufschwemmungen und wässerigen Auszügen von mechanisch zerkleinerten Tuberkelbazillen bestehen, handelt es sich hauptsächlich um den Nachweis, dass keine lebenden Bazillen mehr in dem Präparat vorhanden sind. Dazu dient der Versuch an Meerschweinchen, welche davon nicht tuberkulös werden dürfen. Der Gehalt an spezifischen Bestandteilen wird nicht besonders geprüft, doch ergiebt sich der Wert des Präparates leicht durch direkte Beobachtung am Krankenbett.

Litteratur.

[1] R. Koch, Weitere Mitteilungen über das Tuberkulin. Deutsche med. Woch., 1891, Nr. 43. — [2] Dönitz, Untersuchungen über die Wertbestimmung des gewöhnlichen Tuberkulins. Klin. Jahrb., Bd. 7, 1898. — Ders., Bericht über die Thätigkeit des Kgl. Instituts für Serumforschung und Serumprüfung, Bd. 7, 1899. — [3] Kasparek, Wiener klin. Woch., 1897, 1. Juli. — [4] v. Lingelsheim, Ueber die Wertbestimmung der Tuberkulosegiftpräparate. Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 37. — [5] Neufeld, Zur Wertbestimmung von Tuberkulosegiftpräparaten durch intracerebrale Injektion. Ebd., 1899, Nr. 13. — [6] Roux & Borrel, Tétanos cérébral et immunité contre le Tétanos. Ann. Pasteur, 1898, Nr. 4. — [7] A. Cantani, Wirkung der Influenzabazillen auf das Centralnervensystem. Ztschr. f. Hyg., Bd. 23. — Ders., Sul valore delle injezioni endocraniche. Rivista critica di Clinica medica, 1900, Nr. 20, 21.

XVI.

Immunität bei Typhus.

Von

Dr. Otto Lentz

in Berlin, z. Z. in Idar a. d. Nahe.

Mit 3 Figuren im Text.

Natürlich erworbene Immunität.

Der Typhus abdominalis gehört zu den Krankheiten, deren einmaliges Ueberstehen dem Menschen einen gewissen Schutz gegen eine zweite derartige Erkrankung verleiht. Wenngleich dieser Schutz kein vollkommener ist — CURSCHMANN[42] hat unter 1888 Typhuskranken 54 = 2,4 % gefunden, welche zum zweiten Male an der Krankheit litten, und REMLINGER stellt 35 solcher Fälle zusammen — so kann doch immer wieder die Beobachtung gemacht werden, dass inmitten großer allgemeiner Typhusepidemieen Leute, die die Krankheit bereits einmal überstanden hatten, von ihr verschont bleiben, trotzdem alle Bedingungen für eine erneute Infektion gegeben sind, und dass selbst ganze Ortschaften oder Ortsteile, wenn einmal eine größere Typhusepidemie in ihnen gewütet hat, auf Jahre hinaus fast ganz frei von Typhus bleiben können, während in der nächsten Umgebung die Krankheit nach wie vor ihre Opfer fordert (regionäre Immunität, FROSCH[72]); andererseits verläuft die Krankheit, wenn sie denselben Menschen zum zweiten Male befällt, in der Regel leicht (LIEBERMEISTER[125]). Diese Erscheinungen beruhen darauf, dass das einmalige Ueberstehen der Krankheit dem Menschen eine größere Widerstandskraft gegenüber dem Typhusbacillus und seinem Gifte verleiht, so dass er gegen einen neuen Angriff des kleinen, aber mächtigen Feindes mit ganz anderen Waffen ausgerüstet ist, wie der mit einer Typhusinfektion noch nicht bekannte menschliche Körper.

Welcher Art diese Waffen sind, die wir in dem Ausdruck »Immunität« zusammenfassen, soll, soweit wir sie jetzt kennen, den Gegenstand der folgenden Betrachtungen bilden.

Die Beobachtungen am kranken und vom Typhus genesenen Menschen ergaben zunächst keine befriedigenden Resultate, welche die Frage nach dem Wesen der Typhusimmunität zu lösen imstande waren. Wohl fand man im Beginn der Krankheit im Blute der Patienten eine Abnahme der weißen Blutzellen, die in der Rekonvaleszenz einer Hyperleukocytose Platz machte[125], eine Erscheinung, die METSCHNIKOFF[135] mit zur Stütze seiner Phagocytentheorie verwandte, man kam aber mit dieser Beobachtung keinen Schritt vorwärts. Erst das Tierexperiment hat Ergebnisse gezeitigt, welche zu der Hoffnung auf eine völlige Lösung der Frage berechtigen.

Künstlich erzeugte Immunität.

Schon bald nachdem GAFFKY die Züchtung des Typhusbacillus gelungen war, wurde von einer großen Anzahl von Forschern der Versuch gemacht, bei Tieren durch Einführung von Reinkulturen der Bazillen eine der menschlichen Typhuserkrankung analoge Krankheit zu erzeugen (vergl. Bd. I, S. 230 ff.) jedoch mit gänzlich negativem Erfolg. Es zeigte sich, dass anscheinend positive Resultate nur auf einer Giftwirkung beruhten, die nicht einmal der spezifischen Wirkung der lebenden Typhusbazillen ihre Entstehung verdankte, sondern auch durch Einführung abgetöteter Typhuskulturen und sogar durch Injektion einer ganzen Reihe anderer Bakterien in gleicher Weise zu erzielen war (SEITZ, BEUMER & PEIPER).

BEUMER & PEIPER[14] sowie CHANTEMESSE & WIDAL[33] sahen jedoch bereits 1885 bei derartigen Impfversuchen mit kleinen nicht tödlichen Dosen der Bazillen, dass die Versuchstiere danach eine gewisse Toleranz gegen größere, sonst tödliche Dosen zeigten, ein Verhalten, das CHANTEMESSE & WIDAL direkt als Immunität gegen Typhus ansprachen. Allein erst die Entdeckung BEHRINGS, dass sich nach der Injektion spezifischer Gifte im Tierkörper spezifische Gegengifte bildeten, wies den Tierversuch in andere Bahnen.

BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN[23] formulierten den Begriff der Immunität zunächst genauer dahin, dass ein Tier nur dann immun gegen einen pathogenen Organismus ist, wenn dieser in dem tierischen Körper sich nicht mehr vermehren kann. Die Widerstandsfähigkeit eines Körpers gegen die Gifte der Bakterien bezeichneten sie als Giftfestigkeit.

Es gelang ihnen Mäuse und Meerschweinchen mit abgetöteten Typhusbazillen (Thymus-Bouillon-Kultur) hoch gegen Typhus zu immunisieren. Mit dem Serum dieser Tiere konnten sie, wie bald nach ihnen STERN[175] und CHANTEMESSE & WIDAL[33] mit dem Serum von Typhusrekonvaleszenten, normale, nicht vorbehandelte Tiere gegen die nachfolgende Injektion hochvirulenter Typhuskultur schützen. Dieser Schutz war ein streng spezifischer, denn Tiere, welche auf gleiche Weise gegen andere Bakterienarten, Cholera, Schweinerotlauf u. a. immunisiert waren, erlagen einer Injektion von Typhusbazillen und umgekehrt töteten jene Mikroben die typhusimmunen Tiere.

Die Schutzkraft ihres Serums sahen BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN als eine Wirkung von Antitoxinen an, d. h. von Stoffen, welche jenen Gegengiften analog sein sollten, welche BEHRING als das wirksame Agens in seinem Diphtherieserum erkannt hatte. Diese Ansicht auf ihre Richtigkeit zu prüfen, gelang ihnen nicht, weil sie die giftigen Substanzen der Typhusbazillen nicht von den Bazillenkörpern trennen konnten, wie dies bei der Diphtherie gelungen war. Erst PFEIFFER & KOLLE[150] wiesen nach, dass jene Annahme, dass es sich beim Typhusimmunserum um ein antitoxisch wirkendes Mittel handle, irrig sei. Es gelang ihnen weder in dem von Typhusrekonvaleszenten noch in dem von typhusimmunen Tieren stammenden Serum antitoxische Substanzen nachzuweisen. Dagegen erkannten sie, dass dem Serum andere Eigenschaften innewohnten, welche seine Schutzkraft zu erklären imstande waren.

Baktericide Substanzen im Typhusimmunserum.

PFEIFFER & KOLLE stellten nämlich fest, dass das Blutserum von Typhusrekonvaleszenten und typhusimmunen Tieren, genau wie PFEIFFER[148] und WASSERMANN das bereits für das Choleraimmunserum gegenüber dem Choleravibrio nachgewiesen hatten, die Fähigkeit besaß, Typhusbazillen im Meerschweinchenperitoneum (PFEIFFERscher Versuch) aufzulösen. Die Wirkung des Serums richtete sich also nicht gegen die Bakterienprodukte, sondern gegen die Bakterienzelle selbst; es handelte sich nicht um ein antitoxisches, sondern um ein baktericides Serum.

In dem Auftreten dieser baktericiden Substanzen in dem Typhusimmunserum sahen PFEIFFER & KOLLE zugleich ein Beweismoment für die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus.

Für die Anstellung des PFEIFFERschen Versuchs wählten die beiden Autoren dieselbe Versuchsanordnung, wie sie PFEIFFER[8] für Cholera angegeben hatte; 1 ccm einer starken Bouillonverdünnung des Immunserums wird im Reagenzglase mit 1 Oese = 2 mg lebender, virulenter, 18—20stündiger Typhusagarkultur verrieben und diese Aufschwemmung einem Meerschweinchen von ca. 250 g Gewicht in die Bauchhöhle injiziert. Von Zeit zu Zeit wird mittelst einer Glaskapillare dem Tiere eine geringe Menge Peritonealexsudat entnommen und im hängenden Tropfen mikroskopisch untersucht. Ist die Serumverdünnung wirksam, so sieht man hier alsbald, dass die vorher lebhaft beweglichen Bazillen unbeweglich werden, etwa 30 Minuten nach der Injektion beginnt die Auflösung der Bakterien und es erscheinen im mikroskopischen Bilde kokkenähnliche stark lichtbrechende Granula. Das Meerschweinchen bleibt weiterhin am Leben. Die Auflösung der Typhusbazillen und damit die Granulabildung geht erheblich langsamer vor sich als das gleiche Phänomen bei der Cholera, so dass oft noch nach mehreren Stunden ein sicheres Urteil über den Ausfall des PFEIFFERschen Versuchs nicht möglich ist. Entscheidend für die Beurteilung der Wirksamkeit des Serums kann in einem solchen Falle erst das Endresultat des Versuchs sein, das Ueberleben des Versuchstieres oder sein innerhalb 24 Stunden erfolgter Tod (MARX[131]).

Allerdings zeigen auch normale Sera von Menschen (die nicht an Typhus gelitten haben) und Tieren in großen Dosen im PFEIFFERschen Versuch eine geringe Einwirkung auf Typhusbazillen, doch wird diese Wirkung selten bei Verwendung von Serumdosen unter 0,05 beobachtet; außerdem ist diese Wirkung normaler Sera keine spezifische, da sie sich in gleicher Weise gegenüber Typhusbazillen wie gegenüber anderen Bakterien äußert.

Im Gegensatz hierzu ist die bakterienlösende Kraft des hochwertigen Typhusimmunserums gegenüber virulenten Typhusbazillen bereits bei Verwendung geringster Serummengen, 1 mg und weniger, zu konstatieren, während dasselbe Serum anderen Bakterienarten gegenüber sich nicht anders verhält wie normales Serum der betreffenden Tierart. Seine Wirkung ist also außerhalb der Wirkungszone des normalen Serums eine streng spezifische. Deshalb ist es auch notwendig, bei Anstellung des PFEIFFERschen Versuchs stets auch die Wirkung normalen Serums auf den zum Versuch verwandten Typhusstamm zu prüfen und einen Kontrollversuch mit normalem Serum von derselben Tierart anzusetzen, von welcher das Immunserum stammt; hierbei soll die Menge des Normalserums etwa

das Zehnfache derjenigen des Immunserums, in der Regel aber weniger als 0,05 betragen. Ein drittes Meerschweinchen (2. Kontrolltier) erhält $^1/_4$ Oese der betreffenden Kultur aufgeschwemmt in 1 ccm Bouillon injiziert zur Prüfung der Virulenz der zum Versuch verwandten Kultur. Die Kontrolltiere müssen, wenn der PFEIFFERsche Versuch Beweiskraft haben soll, innerhalb 20 Stunden verendet sein.

Diese Angaben von PFEIFFER & KOLLE erfuhren alsbald eine Bestätigung durch die Untersuchungen von LÖFFLER & ABEL[127] sowie einer großen Anzahl anderer Forscher.

In vitro zeigte das Immunserum seine bakterieide Kraft nur in geringem Maße und nur bei Verwendung ganz frischen Serums und sehr geringer Bakterienmengen (PFEIFFER[148]). Wie EMMERICH & LÖW[59] und WALKER[188] später nachwiesen, soll Anaërobiose die Bakteriolyse fördern. WALKER fand, dass Immunsera wie auch normale Sera vom Meerschweinchen unter Luftabschluss Typhusbazillen im Reagenzglase energisch auflösten, während bei Sauerstoffgegenwart die Bakteriolyse nicht eintrat. FRÄNKEL & SOBERNHEIM[69] hatten weiterhin gezeigt, dass man dem Immunserum die Fähigkeit, in vitro bakterieid zu wirken, gänzlich nehmen kann, wenn man es auf 70° erhitzt, dass jedoch ein solches Serum dennoch Tiere bei subkutaner oder intraperitonealer Injektion gegen die Infektion mit dem homologen Mikroben schützt. METSCHNIKOFF[134], BORDET[19] sowie GRUBER & DURHAM[74] fanden, dass ein durch 1stündiges Erhitzen auf 55° inaktiviertes Immunserum in vitro wieder wirksam gemacht werden kann, dadurch, dass man ihm frisches Peritonealexsudat oder Blutserum eines normalen Tieres zusetzt.

Diese Erscheinung haben NEISSER & WECHSBERG[140] benutzt, um das Phänomen der Komplementablenkung, das unter anderen auch PFEIFFER sowie LÖFFLER & ABEL bei ihren Tierversuchen beobachtet hatten, zu studieren (s. Kap. Bakterieide Sera).

Praktischen Nutzen haben aus dem Nachweise bakterieider Kräfte eines Immunserums im Reagenzglase neuerdings STERN & KORTE[180] gezogen, indem sie mit ihrer Hilfe ein Verfahren zur Serumdiagnose des Typhus ausarbeiteten. Wir werden auf dieses sowie auf die von STERN & KORTE angegebene Versuchsanordnung noch im Abschnitt: Diagnostische Verwertbarkeit der Immunsubstanzen näher eingehen.

Auch SHIGA[169] hat sich des Nachweises bakterieider Kräfte des Typhusimmunserums im Reagenzglase zur Prüfung des durch künstliche Immunisierung erreichten Immunitätsgrades bedient.

Agglutinine.

Bei den Untersuchungen über die bakterieide Wirkung des Typhusimmunserums beobachteten GRUBER & DURHAM[50, 74] weiterhin, dass die mit dem Serum bezw. seinen Verdünnungen im Reagenzglase gemischten Typhusbazillen zusammenklumpten und ihre Beweglichkeit einbüßten. Sie glaubten, dass das Immunserum Stoffe enthielte, welche ein Klebrigwerden der Bakterienhülle hervorriefen und dadurch die Bazillen zur Zusammenballung, zur »Agglutination« brächten. Auch erkannten sie bereits, dass dieses Phänomen zur Differenzierung der Bakterien Verwendung finden könnte, ohne dass sie ihm jedoch eine besondere Spezifizität beimaßen.

Gleichzeitig mit GRUBER & DURHAM hatten auch PFEIFFER & KOLLE[149, 150] das Phänomen der Agglutination bei ihren Untersuchungen über die baktericide Wirkung des Typhusimmunserums beobachtet. Sie legten jedoch dieser Erscheinung zunächst ebensowenig Wert bei wie BORDET, der sie bei seinen Untersuchungen über das Wachstum von Typhusbazillen in Typhusimmunserum ebenfalls wahrgenommen hatte. PFEIFFER & KOLLE[149] legten den Hauptwert auf den Verlust der Beweglichkeit der Bazillen und sprachen von einer Paralysinwirkung ihres Serums. Die Frucht ihrer weiteren Forschungen war jedoch die Erkenntnis, dass es sich auch bei der agglutinierenden Wirkung des Immunserums um einen ganz spezifischen Vorgang handelte[151]. Sie sahen nämlich, dass die stärkeren Verdünnungen eines Typhusimmunserums nur echte Typhusbazillen agglutinierten, während sie andere Bakterien, besonders den ständigen Konkurrenten des Typhusbacillus in den Faeces typhuskranker Menschen, das Bacterium coli, unbeeinflusst ließen.

Schon in ihren ersten Veröffentlichungen über das Agglutinationsphänomen erwähnen GRUBER & DURHAM sowie PFEIFFER & KOLLE, dass sich dasselbe auch im Serum von Typhusrekonvaleszenten ausgeprägt findet. Das Verdienst GRÜNBAUMS[78] und WIDALS[195] ist es, weiterhin, und zwar unabhängig voneinander, den Nachweis geliefert zu haben, dass auch das Blutserum von Typhuskranken schon in einem verhältnismäßig frühen Stadium der Krankheit die Fähigkeit gewinnt, Typhusbazillen zu agglutinieren.

Diese Entdeckung ist die Grundlage für die gewöhnlich als GRUBER-WIDALsches Phänomen oder schlechthin als WIDALsche Reaktion bezeichnete diagnostische Methode des indirekten Nachweises einer Typhuserkrankung geworden. Wir werden auf diesen Nachweis noch ausführlich zurückkommen und dabei Gelegenheit haben, auf die verschiedenen für die Ausführung der Agglutination vorgeschlagenen Methoden, sowie die Beurteilung des Agglutinationsphänomens einzugehen.

Mit den Agglutininen identisch sind nach den neuesten Untersuchungen von WASSERMANN[191], KRAUS, LÖWIT[128] und KIRSTEIN[103] die Präzipitine, welche 1899 KRAUS[114, 115] im Serum immunisierter Tiere nachgewiesen hat. Während diese Körper für die biologische Eiweißdiagnostik eine große Bedeutung gewonnen haben, haben sie für die Bakteriendifferenzierung bisher keine weitere Verwendung gefunden. Es erübrigt deshalb auch, in diesem Zusammenhange näher auf die Typhuspräzipitine einzugehen.

Außer im Blutserum sind die Typhusagglutinine vor allem im Colostrum und in der Milch typhusimmuner Frauen und Tiere gefunden worden (ACHARD & BENSAUDE[1], WIDAL & SICARD[200], KASEL & MANN[100], REMLINGER[160], THIERCELIN & LENOBLE[182], CASTAIGNE[31], SCHUMACHER[167], MAHRT[129], STÄUBLI[173, 174]), ferner in der Peritoneal-, Pleura- und Perikardialflüssigkeit, in der Flüssigkeit von Zugpflasterblasen, sowie im Urin (WIDAL & SICARD). STÄUBLI[173] fand im Urin, der Galle, im Thränensekret, Speichel und Fruchtwasser bei gleichzeitig vorhandener hoher Serumreaktion nur geringe Agglutininmengen, dagegen in der Milch ganz bedeutende Mengen, die oft den Gehalt des Blutserums an Agglutininen ganz erheblich übertrafen. Wir werden auf diesen letzten Punkt im Abschnitt: Vererbung der Typhusimmunität zurückzukommen haben.

Neben den Cholera-Agglutininen dienten hauptsächlich die Typhusagglutinine zum Studium über das Wesen und den Aufbau des Agglutinins sowie den Vorgang der Agglutination. Wegen der diesbezüglichen Arbeiten von

Ehrlich und seinen Schülern, Eisenberg & Volk, Bail, Wassermann, Joos, Löwit u. a. muss deshalb auf das Kapitel Agglutination (in diesem Bande des Handbuches) verwiesen werden.

Antihämolysine.

E. & P. Levy[123] konnten in Typhuskulturen in schwach alkalischer Bouillon hämolytische Wirkung nachweisen. Am geeignetesten erwies sich zu diesen Versuchen Hundeblut.

Entsprechend konnten sie im Serum gegen Typhusbazillen immunisierter Hunde Antihämolysine nachweisen. Erhitzen des Serums auf 60° schwächte die Wirkung des Antihämolysins nicht ab. Auch die Wirkung des Antihämolysins soll streng spezifisch sein.

Die diagnostische Bedeutung der Immunsubstanzen.

1. Die bakterieiden Körper.

Die klinische Diagnose eines Abdominaltyphus gehört heute immer noch zu den schwierigsten Aufgaben des praktischen Arztes. Gelingt es diesem in schweren Fällen oft erst nach tagelanger eingehender Beobachtung des Kranken zu einer richtigen Diagnose zu kommen, wenn ihn die vorhandenen Symptome zur Stellung einer Differentialdiagnose zwischen einem Abdominaltyphus, einer Meningitis, Sepsis, Peritonitis, Appendicitis u. a. nötigen, so wird andererseits, wie die auf R. Kochs Initiative unter Professor Froschs Leitung zuerst im Regierungsbezirk Trier ins Leben gerufenen Arbeiten zur Typhusbekämpfung[107, 47] ergeben haben, die Stellung einer richtigen klinischen Diagnose fast zur Unmöglichkeit, wenn in leichten Typhusfällen kaum die Erscheinungen einer Gastro-Enteritis ausgebildet sind.

Wie hier der Praktiker, so hatte auf der anderen Seite der Bakteriologe mit den größten Schwierigkeiten zu kämpfen, wenn er vor die Aufgabe gestellt wurde, ein aus einer Typhusleiche, aus den Entleerungen eines typhusverdächtigen Kranken, aus Wasser oder anderen Substraten gezüchtetes Bakterium gegenüber der Unzahl der in die Gruppe des Bacterium coli commune gehörigen Mikroorganismen auf kulturellem Wege als Typhusbacillus zu identifizieren.

Hier Wandel geschaffen und dem Diagnostiker Wege gebahnt zu haben, welche es ihm ermöglichen, in den meisten Fällen in verhältnismäßig kurzer Zeit eine exakte Diagnose zu stellen, ist das große Verdienst der Entdecker der Typhusimmunsubstanzen.

Bei ihren Versuchen über die bakteriolytische Wirkung ihres Typhusimmunserums sahen, wie erwähnt, Pfeiffer & Kolle[7], dass diese eine streng spezifische war, d. h., dass im Meerschweinchenperitoneum bei gleichzeitiger Injektion von kleinsten Mengen Typhusimmunserums und einer Oese (= 2 mg) Kultur nur solche Bakterien der Auflösung verfielen, welche morphologisch und kulturell sich in jeder Beziehung wie echte Typhusbazillen verhielten, während alle anderen Bakterien, welche bei diesem oder jenem Kulturverfahren sich anders verhielten wie echte Typhusbazillen, auch im Pfeifferschen Versuch der Auflösung entgingen und das Versuchstier töteten.

Pfeiffer & Kolle empfehlen deshalb, quasi als Schlussstein an das kulturelle Differenzierungsverfahren den Pfeifferschen Versuch

anzuschließen. Notwendig sind hierzu ein einwandsfrei gewonnenes, hochwertiges Typhusimmunserum von bekanntem Titer, Normalserum von derselben Tierart, von welcher das Immunserum stammt, und wenigstens 3 Meerschweinchen von je ca. 250 g Gewicht.

Die Anstellung des Versuches geschieht in der oben geschilderten Weise. Bleibt das Tier, welches das Immunserum mit den fraglichen Bakterien erhalten hat, am Leben, während die beiden Kontrolltiere innerhalb 20 Stunden eingehen, so spricht dieser Ausfall des Versuchs mit aller Sicherheit dafür, dass die geprüfte Kultur eine solche von Typhusbazillen ist.

Aus dem eben gesagten geht aber auch hervor, dass der PFEIFFERsche Versuch nicht zur Differenzierung avirulenter Typhuskulturen geeignet ist, da diese schon im normalen Meerschweinchenperitoneum der Auflösung verfallen, während das Ueberleben aller drei oder auch nur zweier Versuchstiere aber dem PFEIFFERschen Versuch alle Beweiskraft nimmt.

Anderseits verwandten PFEIFFER & KOLLE die spezifische Wirkung des Rekonvaleszentenserums zur nachträglichen Diagnose eines Typhus. Hierzu werden abgestufte Mengen des Serums mittelst Bouillonlösung zu 1 ccm aufgefüllt mit 1 Oese virulenter Typhusagarkultur verrieben. Die Aufschwemmungen werden je einem Meerschweinchen von ca. 250 g Gewicht intraperitoneal injiziert. Schützt das Serum in erheblich geringeren Mengen, als dies normales Menschenserum vermag (Kontrollprobe), die Tiere gegen die tödliche Wirkung der Typhusbazillen, so darf hieraus die retrospektive Diagnose Typhus gestellt werden.

So einwandsfrei die Resultate des bakteriolytischen Tierversuchs sind, so hat der PFEIFFERsche Versuch für die Diagnose des Typhus keine allgemeine praktische Verwertung gefunden. Es hat das einmal darin seinen Grund, dass er ein großes Tiermaterial voraussetzt, zum andern aber darin, dass er durch das viel einfacher zu handhabende und mit weit geringerem Material arbeitende Agglutinationsverfahren in den Hintergrund gedrängt worden ist.

Ein Versuch, die bactericiden Kräfte des Typhusimmunserums im Reagenzglasversuch zur Diagnose des Typhus zu verwerten, haben neuerdings STERN & KORTE[180] gemacht. Sie fügen hierbei zu einer an sich unwirksamen Kombination von frischem (komplimenthaltigem) normalem Kaninchenserum und Typhusbazillen fallende Mengen des zu prüfenden (durch 1/2stündiges Erhitzen auf 56° C inaktivierten) Serums hinzu und beobachten, bis zu welcher Verdünnung des zu prüfenden Serums eine bactericide Wirkung nachweisbar ist.

Im einzelnen stellt sich die Ausführung des Versuchs folgendermaßen dar: Es werden zunächst fallende Verdünnungen des zu prüfenden Serums, das durch Erwärmen inaktiviert worden ist, mittelst physiologischer Kochsalzlösung hergestellt und je 1 ccm dieser Verdünnungen auf eine Reihe von Reagenzröhrchen gefüllt. In jedes dieser Röhrchen fügt man sodann 0,5 ccm einer mit Bouillon auf das 5000fache verdünnten 24stündigen Typhusbouillonkultur und danach 0,5 ccm des mittelst Kochsalzlösung auf etwa das 10fache verdünnten frischen normalen Kaninchenserums. Die so beschickten Röhrchen werden für 3—4 Stunden in den Brütofen gesetzt und alsdann zu Agarplatten ausgegossen.

Als Kontrollen dienen zwei Röhrchen, welche je 0,5 Typhusbouillonverdünnung + 1,5 Kochsalzlösung enthalten (Kontrolle I und II), sowie ein Röhrchen,

welches 0,5 Typhusbouillonverdünnung + 0,5 der Verdünnung frischen normalen Serums + 1,0 Kochsalzlösung enthält (Kontrolle III). Außerdem müssen stets die beiden Sera auf Sterilität geprüft werden. Kontrolle I wird sofort, Kontrolle II und III wie die Serumröhrchen nach 3—4 stündigem Aufenthalt im Brütofen zu Agarplatten ausgegossen. Die Platten werden nach 12 stündigem Aufenthalt im Brütofen besichtigt und die Zahl der gewachsenen Kolonieen abgeschätzt, da nur große Unterschiede entscheidend sind. Kontrolle I giebt die ursprünglich in jedem Röhrchen vorhandene Zahl der eingesäten Typhusbazillen, Kontrolle II ihre ohne Serumwirkung in 3—4 Stunden erfolgte Vermehrung, Kontrolle III die etwa durch das normale Serum ausgeübte baktericide Wirkung an. Diese letztere dient als Maßstab für die baktericide Wirkung des zu prüfenden Serums. Diejenige Verdünnung dieses Serums, deren entsprechende Platte eine deutlich geringere Kolonieenzahl aufweist, als die zu Kontrolle III gehörige Platte bezeichnen STERN & KORTE als bakterieiden Titer des Serums.

So fanden STERN & KORTE bei 8 Tage lang und länger fiebernden Typhuskranken sowie bei Typhusrekonvaleszenten einen baktericiden Titer des Serums von 1 : 1000 bis 1 : 4000000, während Gesunde oder an anderen Krankheiten leidende Kranke nur selten einen höheren Wert als 1 : 100 zeigten; in Ausnahmefällen erreichte aber auch bei Gesunden der baktericide Titer des Serums den Wert 1 : 1000. STERN & KORTE haben ihre Untersuchungen bisher nur auf Sera von Typhuskranken und -rekonvaleszenten behufs Stellung der Diagnose der Krankheit ausgedehnt und erblicken in ihrer Methode eine wertvolle Ergänzung der WIDALschen Reaktion, da die Wirksamkeit der baktericiden Kräfte solcher Sera ihren bisherigen Beobachtungen nach eine weit stärkere sein soll als die der in dem Serum enthaltenen Agglutinine.

2. Agglutinine.

a) Widalsche Reaktion.

PFEIFFER & KOLLE[151] sowie GRUBER[75] empfehlen, die agglutinierende Wirkung des Typhusrekonvaleszentenserums zum nachträglichen Nachweise einer überstandenen Typhuserkrankung zu verwerten.

Die größte praktische Bedeutung erhielt aber das Phänomen der Agglutination durch die Entdeckung GRÜNBAUMS[78] sowie WIDALS[195], dass auch das Serum von Typhuskranken, und zwar schon in einem ziemlich frühen Stadium der Krankheit, diese Reaktion gegenüber echten Typhusbazillen zeigte, während andere Bakterien durch solches Serum unbeeinflusst blieben. Bereits anfangs des Jahres 1896 hatte GRÜNBAUM in der Wiener Klinik NOTHNAGELS mit Erfolg die agglutinierende Einwirkung des Serums einiger Typhuskranker auf Typhusbazillen zur Diagnose der Krankheit angewandt, hatte damals aber auf eine Veröffentlichung seiner Endeckung verzichtet, weil ihm das von ihm beobachtete Krankenmaterial noch zu gering erschien.

Im Juni 1896 machte dann WIDAL die Mitteilung, dass es ihm gelungen sei, schon in einem sehr frühen Stadium der Krankheit, in der 1. und 2. Krankheitswoche, in dem Blutserum von Typhuskranken agglutinierende Eigenschaften nachzuweisen. WIDAL war bei seinen Versuchen so vorgegangen, dass er zu 20 stündigen Typhusbouillonkulturen das vom Blutkuchen befreite Serum der Typhuskranken im Verhältnis von 1 Teil Serum zu 10 Teilen Kultur hinzumischte. Er beobachtete

dann, dass in den Röhrchen, welchen das Serum von Typhuskranken zugesetzt worden war, in 3—24 Stunden die Bazillen zusammengeballt und zu Boden gesunken waren, so dass die Bouillon in diesen Röhrchen klar erschien, während in den Kontrollröhrchen, welchen entweder kein Serum oder solches von Gesunden zugefügt war, die Bouillon auch nach dieser Zeit gleichmäßig getrübt blieb. Die zu diesen Versuchen nötigen Blutmengen verschaffte sich WIDAL durch Punktion einer Kubitalvene mittelst einer PRAVAZschen Spritze.

Zur Beschleunigung der Diagnose empfahl WIDAL den Eintritt des Phänomens unter dem Mikroskop zu beobachten. Er mischte zu diesem Zwecke 10 Tropfen der Typhusbouillon mit 1 Tropfen des Serums, fertigte von dieser Mischung einen hängenden Tropfen an und brachte diesen unter das Mikroskop. Mit dessen starker Vergrößerung (Oelimmersion) beobachtete er nun, dass die mit Typhusserum behandelten Typhusbazillen alsbald unbeweglich wurden und zusammenballten, während in mit normalem Serum angefertigten Kontrollpräparaten die Bazillen unbeeinflusst, frei beweglich und isoliert blieben. Da es zur Anstellung dieses Versuchs nur geringer Serummengen bedurfte, empfahl WIDAL, die hierzu nötige Blutmenge den Patienten durch Einstich in die Fingerkuppe zu entziehen, das so gewonnene Blut in einer kleinen Eprouvette gerinnen zu lassen, und das Serum auf diese Weise vom Blutkuchen zu trennen. Schon in seiner ersten Mitteilung wies WIDAL darauf hin, dass auch angetrocknetes Blut bezw. Serum die Reaktion gebe.

Diese ersten Untersuchungen hatte WIDAL an 22 Typhuskranken, 16 Rekonvaleszenten und 11 Personen angestellt, die den Typhus bereits längere Zeit zuvor überstanden hatten. Als Kontrollen dienten ihm 41 Gesunde. Während von den letzteren kein einziger einen positiven Ausfall der Reaktion gab, hatten von den Rekonvaleszenten nur 2 keine Reaktion; der eine von diesen war 8 Tage, der andere 24 Tage fieberfrei. Dagegen fiel die Reaktion bei allen Typhuskranken positiv aus, bei den meisten vom 7. oder 8. Krankheitstage ab, einmal bereits am 5. Tage nach dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome.

Wie nicht anders zu erwarten war, erregten diese Mitteilungen WIDALS das lebhafteste Interesse der Kliniker und der Bakteriologen und schon die nächsten Monate brachten eine ganze Reihe von Veröffentlichungen, welche eine Bestätigung der Angaben WIDALS, wenn auch mit gewissen Einschränkungen enthielten.

Diese Einschränkungen betrafen einmal die Konstanz der Reaktion, sodann aber ihre diagnostische Verwertbarkeit.

Schon die ersten Untersucher, die über die WIDALsche Reaktion an einem größeren Krankenmaterial Beobachtungen anstellen konnten, LICHTHEIM[124] und BREUER[22], erwähnen, dass die Reaktion bei ausgesprochenen Typhen während der ganzen Dauer der Krankheit und auch im Rezidiv fehlen kann. Die gleiche Beobachtung machten HAUSHALTER[83], DURHAM[51], STERN[178], HIPPIUS[220], SINIEW[170], BERGHINZ[12], BORMANS[21], BIEBERSTEIN[17] (1 Fall unter 101 Typhen), BUSCH[29], späterhin WIDAL[197] selbst (1 Fall unter 177 Typhen) KASEL & MANN[100] (2 Fälle), KÖHLER[108] (1 Fall unter 98 Typhen) und DOMBROWSKI[44]. Andererseits berichten einige Untersucher über ein relativ spätes Auftreten der Reaktion. So fand sie LEUBE einmal erst am 18. Krankheitstage und KÖHLER[108] fand sie in 2 Fällen am 15. Tage noch nicht, wohl aber am 22. bezw. am 40. Tage.

Sind diese Fälle im allgemeinen auch Ausnahmen, so

weisen sie doch darauf hin, dass ein negativer Ausfall der Widalschen Reaktion nicht diagnostisch gegen das Vorhandensein eines Typhus spricht.

Kayser[102] fand in einem Falle von Mischinfektion mit Typhusbazillen und Staphylokokken Fehlen der Widalschen Reaktion. Da bei experimenteller Infektion von Tieren mit Gemischen von Typhusbazillen und Staphylokokken bisweilen die Bildung von Typhusagglutininen im Blute der Versuchstiere nur sehr gering war, so empfiehlt Kayser, in solchen Fällen von Typhus ohne Widalsche Blutreaktion auf Mischinfektionen zu fahnden.

In der Regel tritt das Phänomen nach Angabe der meisten Untersucher am 7.—10. Tage nach Beginn der Krankheit in die Erscheinung, ja die Fälle sind gar nicht selten, in denen schon in den ersten Tagen der Krankheit die Widalsche Reaktion beobachtet worden ist, zu einer Zeit, in der die klinischen Erscheinungen noch so unsicher waren, dass nur dem positiven Ausfall der Reaktion die frühzeitige Diagnose der Krankheit zu danken war. So fand C. Fränkel[68] die Reaktion einmal am 2. Fiebertage; Weinberg[194] sah einmal am 4. und dreimal am 5. Krankheitstage positiven Widal, Köhler[108] fand die Reaktion einmal am 3. Tage nach Auftreten der ersten Erscheinungen. Verfasser fand einmal bei einem vierjährigen Knaben am 5. Tage nach Auftreten der ersten Symptome eine makroskopisch positive Reaktion bei der Serumverdünnung von 1:500 sowie eine gleich starke Widalsche Reaktion bei einem jungen Mädchen, in dessen Familie vier Typhusfälle vorgekommen waren, während die genaueste Examination des blühend gesund aussehenden Mädchens nicht das leiseste Symptom einer bestehenden oder überstandenen Typhuserkrankung ergab. In diesem wie auch in dem zuerst erwähnten Falle ließ der Nachweis von Typhusbazillen in den Stuhlgängen der betreffenden Individuen keinen Zweifel über den Zusammenhang der Blutreaktion mit der thatsächlich erfolgten Infektion aufkommen.

Ebenso wechselnd, wie das Agglutinationsphänomen im Blute in die Erscheinung tritt, verschwindet es auch wieder aus ihm. Die höchsten Werte erreicht die Agglutinationskraft des Blutserums gewöhnlich in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz; Agglutinationswerte des Serums von 1:1000 ja 1:2000 (bei makroskopischer Beurteilung des Phänomens) sind in dieser Zeit nichts Seltenes. Förster[66] will den Wert 1:5000 und Jürgens[99] sogar einmal den Titer 1:15000 (allerdings mikroskopisch) beobachtet haben.

Auf dieser Höhe hält sich der Agglutinationswert des Serums jedoch nur kurze Zeit und sinkt dann ziemlich schnell ab. Ausnahmsweise kann dieses Sinken schon während der Fieberperiode der Krankheit eintreten (Widal[195], Köhler[108]). In der Regel geht es in den ersten Monaten nach der Entfieberung vor sich, teils ganz allmählich, teils recht schnell. Verfasser beobachtete einmal bei einem Typhusrekonvaleszenten innerhalb 14 Tagen von der 6.—8. Woche nach der Entfieberung ein Herabgehen des Agglutinationstiters seines Serums von 1:1000 bis auf 1 : 50. Doch kommt es vor, dass sich das Agglutinationsvermögen des Serums in der Verdünnung 1:50 und höher, noch monate- und jahrelang erhält. So fand Köhler[108] bei seinen Patienten Agglutinationswerte von 1 : 160 bis zu 8 Monaten, von 1 : 80 bis zu $1^1/_2$ Jahren erhalten. Fränkel[68] fand noch $3^1/_2$ Jahre nach überstandenem Typhus den Agglutinationswert 1:50. Eine gleich hohe Agglutinations-

wirkung des Serums (makroskopisch beobachtet) fand Verfasser bei zwei Frauen, die $7^1/_2$ bezw. 11 Jahre zuvor, wie die Aerzte, welche die Frauen s. Z. behandelt hatten, noch bestätigen konnten, gleichzeitig mit anderen Familienmitgliedern an klinisch sicheren Typhen gelitten hatten.

In zweiter Linie betrafen die Einwände die Beweiskraft, die Spezifizität der Reaktion. Widal hatte die Agglutinationswirkung eines Krankenserums in der Verdünnung 1:10 als beweisend für Typhus angesehen. Gruber[75] hatte dagegen schon bei seiner ersten Publikation über die Agglutination darauf hingewiesen, dass auch normales menschliches Serum in stärkerer Konzentration Typhusbazillen zu agglutinieren imstande sei. Ebenso machten Grünbaum[77] und Stern[177] darauf aufmerksam, dass auch das Serum von Gesunden oder nicht an Typhus leidenden Kranken die Erscheinung bieten kann. Ihnen schlossen sich eine ganze Reihe von Autoren an, unter ihnen du Mesnil de Rochemont[132], Levy[127], Meunier[136], Haedke[80], Kasel & Mann[100], Sklower[172], Kolle[110], Kühnau[117], Förster[66], van Oordt[143], Köhler[108] und Dombrowski[44]. Kasel & Mann sahen bei 2 Fällen von krupöser Pneumonie Agglutination von Typhusbazillen durch Verdünnungen ihres Serums von 1:50. Sklower und Förster fanden bei Gesunden Agglutination bis 1:40, van Oordt denselben Wert bei einem Patienten mit Meningitis. Grünbaum[79] und Köhler[108, 109] heben hervor, dass besonders bei Ikterischen der Agglutinationswert des Blutserums gegenüber Typhusbazillen bisweilen gesteigert sei, doch nicht über 1:40 (Köhler). Eckardt[54] will bei Ikterischen bisweilen noch in der Serumverdünnung 1:100 Agglutination von Typhusbazillen beobachtet haben.

Auf Grund solcher Beobachtungen wollen diese Autoren die Blutreaktion als für Typhus beweisend erst ansehen, wenn sie noch in erheblich stärkeren Verdünnungen des Serums eintritt, als dies Widal angab. So schlagen als untere Grenze Grünbaum[77] die Verdünnung 1:32, Stern[177] und Kolle[110], 1:30, Fränkel[68] und Köhler[108] 1:50, Bruns & Kayser[26] 1:75 vor.

Viel schwerer als die Beobachtung, dass auch das Serum normaler Menschen oder wenigstens nicht an Typhus leidender Kranker Typhusbazillen bisweilen in schwächeren Verdünnungen zu agglutinieren vermochte, wog die Beobachtung, dass das Serum von Typhuskranken oft in den obengenannten Verdünnungen auch auf andere, vom Typhusbacillus differente Bakterien agglutinierend wirkte. So teilten bald nach Widals erster Veröffentlichung Achard & Bensaude[3], sowie Gilbert & Fournier[73] mit, dass der Nocardsche Bacillus der Papageienkrankheit durch Typhusserum agglutiniert werde, eine Thatsache, die auch Widal bestätigte. Umgekehrt konnten Widal & Sicard[199] den Nachweis liefern, dass auch das Serum psittakosisimmuner Tiere den Typhusbacillus agglutinierte. Allerdings sollten beide Reaktionen schwächer sein als die Wirkung eines Typhusimmunserums auf Typhusbazillen. Weiterhin fand sich eine agglutinierende Einwirkung von Typhusserum auf den Bacillus enteritidis Gärtner (Durham[52], de Nobele[142]) und auf den Bacillus faecalis alcaligenes (Petruschky[145]). Aber auch hier war die Einwirkung auf den Typhusbacillus stets weitaus energischer als auf den anderen Mikroorganismus. Nur in einem Falle fand de Nobele, dass ein Bacillus der Fleischvergiftung von einem Typhusserum ein wenig höher agglutiniert wurde als der Typhusbacillus. v. Drigalski[46] hat bei einer großen Anzahl von Untersuchungen, welche er bei vereinzelt und epidemisch aufgetretenen Fällen von Fleischvergiftungen

anzustellen Gelegenheit hatte, niemals eine störende Mitagglutination der Bakterien der Fleischvergiftung mit Typhusserum oder umgekehrt beobachtet, so dass er die Gefahr einer Verwechslung dieser Krankheiten auf Grund der Serumreaktion für sehr gering hält. In gleichem Sinne äußert sich FISCHER[65] bezüglich der Mitagglutination der Bakterien der Fleischvergiftung durch Paratyphusserum. ECKARD[54] fand stark positiven Widal (1:1000) bei der Prüfung der Sera von zwei an WEILscher Krankheit leidenden Individuen. Da sich diese Serumreaktion bei beiden auch noch längere Zeit während der Rekonvaleszenz und nach vollständiger Erholung nachweisen ließ, so sieht ECKARDT in dieser Erscheinung eine Stütze für die mehrfach ausgesprochene Vermutung, dass die WEILsche Krankheit eine besondere Form des Typhus abdominalis sei. Auch ZUPNIK[208] fand in 4 Fällen von WEILscher Krankheit positive WIDALsche Reaktion, sieht jedoch in diesem Umstand im Gegensatz zu ECKARDT keinen Beweis für die Identität der WEILschen Krankheit mit dem Typhus abdominalis.

Vor allem wird aber die Einwirkung des Blutserums von Typhösen auf die verschiedenen zur engeren Familie des Bacterium coli gehörigen Mikroorganismen gegen die Beweiskraft der WIDALschen Reaktion herangezogen. Die Zahl der Arbeiten, welche sich mit der Agglutination des Bacterium coli durch das Serum Typhöser beschäftigen, ist ungeheuer groß, eine Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse dieser Veröffentlichungen bringt KÖHLER in seiner ausführlichen Arbeit über das Agglutinationsphänomen[108]. Er zieht auch mit BIEBERSTEIN[17] den einzig richtigen Schluss aus der großen Zahl sich widersprechender Meinungen, nämlich den, dass das Serum eines Typhösen oder Typhusrekonvaleszenten nicht zur Identifizierung oder Differenzierung von Bakterien verwandt werden darf.

Die Frage nach dem Wert der WIDALschen Reaktion haben alle jene Arbeiten ebensowenig gefördert, wie die zahlreichen Arbeiten, die die Frage nach dem Wesen und nach der Spezifizität der Reaktion auf Grund der Erscheinung beleuchten wollen, dass auch die verschiedensten chemischen Reagentien auf die Typhusbazillen eine zusammenklumpende (agglutinierende?) Einwirkung ausüben können. Im Gegenteil, sie haben diese Frage derart verwirrt, dass ein Unbefangener heute kaum imstande sein dürfte, sich aus der Litteratur ein klares Bild über die praktische Verwertbarkeit der WIDALschen Reaktion zu schaffen. Wie Resignation mutet es an, wenn STERN[179], dem wir eine ganze Reihe sehr fleißiger, guter Arbeiten über die WIDALsche Reaktion und ihre diagnostische Verwertbarkeit verdanken, in einer neueren Publikation[179] auf diesem Gebiete den Satz aufstellt, dass die WIDALsche Reaktion bei der Typhusdiagnose keine größere Beweiskraft hat, als die übrigen als sogenannte Kardinalsymptome bekannten klinischen Zeichen des Typhus, von denen eben kein einziges für sich allein die Diagnose »Typhus« sichern kann.

Wollen wir uns auf einen streng wissenschaftlichen Standpunkt stellen, so müssen wir allerdings zugeben, dass der WIDALschen Reaktion eine strenge Spezifizität im chemischen Sinne nicht eigen ist; doch teilt die Agglutination dieses Schicksal mit den meisten, wenn nicht allen biologischen oder biochemischen Reaktionen. Wollte man aber deshalb der WIDALschen Reaktion ihre Beweiskraft absprechen und den eben gegeschilderten STERNschen Standpunkt verallgemeinern, so hieße das eine wertvolle diagnostische Methode auf dem Altar der Wissenschaft opfern

und dem praktischen Typhusdiagnostiker ein Kriterium rauben, das ihn, wenn es positiv vorhanden ist, zu der sicheren Diagnose einer Typhuserkrankung berechtigt. Die Frage, auf die es hier nur ankommt, ist die: was soll oder darf vom Standpunkt des Praktikers aus als positive WIDALsche Reaktion betrachtet werden? Bevor wir an die Beantwortung dieser Frage gehen, müssen wir uns noch mit zwei Punkten beschäftigen, welche für ihre Beantwortung von Wichtigkeit sind.

In der bisherigen Besprechung haben wir den Paratyphusbacillus nicht erwähnt. Es ist dies geschehen, weil dieser Verwandte des Typhusbacillus nicht nur in seinen klinischen Aeußerungen, sondern auch serodiagnostisch dem Typhusbacillus ganz besonders nahesteht, so dass es gerechtfertigt erscheint, ihn besonders zu besprechen.

KURTH[118] sagt bei der Beschreibung seines Bacillus Bremensis febris gastricae, dass weder dieser durch das Serum von Typhuskranken noch umgekehrt Typhusbazillen durch das Serum von an Febris gastrica Leidenden irgend wie nennenswert agglutiniert würden. HÜNERMANN[90] dagegen erwähnt gelegentlich der Beschreibung des Saarbrückener Stäbchens, welches, wie der KURTHsche Bacillus mit dem Paratyphusbacillus B von SCHOTTMÜLLER identisch ist, dass das Blutserum seiner Patienten neben einer starken Agglutinationsreaktion (1:1000 und höher) gegenüber dem krankmachenden Bakterium zu 42% auch eine schwächere Reaktion (1:100) gegenüber dem Typhusbacillus gezeigt habe. Den gleichen Befund beschreiben CONRADI, V. DRIGALSKI & JÜRGENS[35]; sie fanden bei fünf ihrer Paratyphuskranken zum Teil schon in einem frühen Stadium der Krankheit eine Mitagglutination der Typhusbazillen durch Verdünnung des Serums der Kranken von 1:100, in einem Falle sogar von 1:500. Ueber eine ähnliche Beobachtung bei Seris von Paratyphuskranken berichten SION & NEGEL[171], hier wurden Typhusbazillen noch in Serumverdünnungen von 1:50 mitagglutiniert. FISCHER[65] sah dagegen, wie KURTH, keine erhebliche Beeinflussung der Typhusbazillen durch das Serum von Paratyphuskranken und -rekonvaleszenten.

DE FEYFER & KAYSER[63] beobachteten bei Gelegenheit einer Paratyphusendemie in Eibergen in Holland einen Kranken, dessen Blutserum sowohl Paratyphusbazillen als auch Typhusbazillen gleich hoch agglutinierte. Da das Blutserum nach dem Ausschütteln mit der einen Bakterienart seinen Titer gegenüber der anderen vollständig bewahrte, so glaubten sich DE FEYFER & KAYSER nach dem Vorgange CASTELLANIS[52] zu dem Schlusse berechtigt, dass in diesem Falle eine Mischinfektion mit Typhus- und Paratyphusbazillen vorlag (s. a. u.).

BRUNS & KAYSER[26] machten ferner die Beobachtung, dass in dem Serum typhusimmunisierter Tiere auch die Agglutinationskraft gegenüber Paratyphusbazillen und umgekehrt in dem Serum paratyphusimmuner Tiere die Agglutinationskraft auch gegen Typhusbazillen gesteigert sei. Stets aber erwies sich der Titer der Sera dem homologen Bakterium gegenüber beträchtlich höher als gegenüber dem heterologen Stamm. JÜRGENS[99] hat dagegen an dem großen Typhuskrankenmaterial, welches ihm als Mitglied der Kommission zur Bekämpfung des Typhus im Regierungsbezirk Trier zur Verfügung stand, die Beobachtung gemacht, dass in nicht ganz seltenen Fällen bei bakteriologisch einwandfreien Typhusfällen neben einer positiven WIDALschen Reaktion eine Agglutinationswirkung des Blutserums auf Paratyphusbazillen bestand, welche bisweilen sogar stärker war als die Reaktion gegen Typhusbazillen, und dass umgekehrt in dem Serum einiger Paratyphuskranker neben einer

starken Paratyphusreaktion eine erhebliche Typhusreaktion vorhanden war. Eine Bestätigung dieser Angaben von Jürgens bringen Stern[179] und Korte[112] auf Grund ihrer Beobachtungen an Typhuskranken der Breslauer Klinik, sowie v. Drigalski[47] aus der Saarbrückener Untersuchungsanstalt. Auch Verfasser kann über die gleiche Beobachtung an einer Anzahl von Seris von Typhus- und Paratyphuskranken berichten. Immerhin scheint dieser Befund einer die sichere Diagnosenstellung beeinträchtigenden Doppelreaktion im Verhältnis zu dem einer ganz eindeutigen Einwirkung von Typhus- oder Paratyphusseris auf den der vorliegenden Erkrankung homologen Mikroben allein ein seltener zu sein.

Um auch in diesen Fällen mit zweifacher Agglutinationswirkung auf Grund der Serumreaktion zu einer Entscheidung über den thatsächlichen Infektionserreger zu kommen, schlagen Jürgens[99], de Feyfer & Kayser[63], R. Stern[179] und Korte[112] nach dem Vorgange A. Castellanis[12] vor, mit einer der beiden Bakterienarten das in Frage stehende Serum abzusättigen und nun nach Abzentrifugieren der eingesäten Bakterien das Serum gegen die andere Bakterienart zu prüfen. Es soll nämlich bei der Behandlung solchen Serums mit dem wirklichen Infektionserreger außer dem für diesen spezifischen (Haupt-) Agglutinin auch das die Agglutination des bei der Infektion nicht beteiligten Mikroben veranlassende (Neben-) Agglutinin mit entfernt werden; eine Absättigung mit dem letzteren Parasiten dagegen soll nur das Nebenagglutinin aus dem Serum entfernen, während das Hauptagglutinin unverändert darin bleibt. Dieser Ansicht steht jedoch die von Posselt & v. Sagasser[158] gegenüber, welche bei derartigen Absättigungsversuchen, die sie an künstlichen Immunseris mit Typhus-, Cholera-, Coli- und Dysenteriebazillen vornahmen, feststellen konnten, dass nach Absättigung eines Immunserums mit dem homologen Bakterium zwar das Hauptagglutinin entfernt werden konnte, die Nebenagglutinine jedoch nicht nur keine Verringerung zu erfahren brauchten, sondern unverändert bleiben oder sogar eine nicht unerhebliche Steigerung erfahren konnten, ebenso wie sie durch Absättigen der Nebenagglutinine bisweilen eine Verstärkung des Hauptagglutinins erzielten. Wenn demnach de Feyfer & Kayser in einem ihrer Fälle deshalb eine Mischinfektion mit Typhus- und Paratyphusbazillen diagnostizieren, weil das Serum des betreffenden Patienten nach der Absättigung mit Paratyphusbazillen noch Typhusbazillen in gleicher Stärke wie vor der Absättigung agglutinierte, so erscheint diese Annahme etwas willkürlich, da sie den Beweis für die Richtigkeit ihrer Ansicht, den bakteriologischen Nachweis der beiden Bakterienarten in den Dejektionen oder im Blute des Patienten, schuldig bleiben.

Untersuchungen, welche Verfasser an Patienten auszuführen in der Lage war, deren Serum eine gleich starke Agglutinationsreaktion gegenüber Typhus- und Paratyphusbazillen zeigte, ergaben bisher stets nur die Anwesenheit eines der beiden Mikroben und zwar teils des Typhus-, teils des Paratyphusbacillus. Ausgeschlossen ist es selbstverständlich nicht, dass eine solche Doppelreaktion des Blutserums auch einmal durch eine Mischinfektion mit beiden Mikroben hervorgerufen wird, ebenso wie gleichzeitige Infektionen mit Dysenterie- und Typhusbazillen bekannt sind[10].

Eine weitere Frage, über welche leider noch gar keine Einheitlichkeit erzielt worden ist, ist die nach der Ausführung und Beurteilung der Widalschen Reaktion.

Ganz ungenaue Resultate liefert die von E. Pfuhl[155] und Pick[156] empfohlene, aber auch von Widal[195], Stern[178] u. a. als brauchbar er-

wählte Methode, einen Tropfen des zu untersuchenden Blutes an ein Deckglas (PFUHL) oder einen Papierstreifen (PICK) anzutrocknen und zur Untersuchung mit Bouillon oder Kochsalzlösung aufzulösen. PFUHL kratzt dabei das angetrocknete Blut ab, wiegt und verdünnt es dann entsprechend. Ein genaueres Arbeiten gestattet schon eine andere gleichfalls von PFUHL empfohlene Methode, bei der ein Blutstropfen in der Vertiefung eines Hohlobjektträgers aufgefangen und mit der 10fachen Menge Kochsalzlösung vermischt wird. Nach Absitzenlassen der Blutkörperchen legt man dann mit der klaren überstehenden Flüssigkeit hängende Tropfen an, die mit Typhusbouillon zu gleichen Teilen versetzt werden.

Heutzutage dürfte es jedoch wohl stets möglich sein, durch Einstich in das Ohrläppchen und Auffangen des austretenden Blutes mittelst eines Kapillarröhrchens bezw. durch Venepunktion oder einen Schröpfkopf so viel Blut zu gewinnen, dass die nach Trennung des Blutkuchens vom Serum gewonnene Serummenge ein genaues quantitatives Arbeiten ermöglicht.

HAEDKE[80] und STERN[179] machten die Beobachtung, dass das Blutserum 24 Stunden nach der Blutentnahme besser wirkt als ganz frisch verwandt, eine Erscheinung, die auch VOLK & DE WAELE[187] bei frischen Seris von typhuskranken Menschen und Immuntieren sahen, ohne indessen eine völlig befriedigende Erklärung für das Phänomen geben zu können. Sie stellen jedoch weitere Untersuchungen über diese »Hemmungserscheinung« in Aussicht.

Bezüglich des zur Anstellung der WIDALschen Reaktion zu verwendenden Bakterienmaterials stimmen alle Untersucher darin überein, dass möglichst 18—20stündige Kulturen eines nicht zu lange auf künstlichen Nährböden fortgezüchteten Typhusstammes verwandt werden sollten. Während aber KOLLE[110] die Verwendung lebender Agarkultur empfiehlt, weil diese allein die Verwendung stets gleicher Mengen (1 Oese = 2 mg) Typhuskultur und dadurch ein genaues quantitatives Arbeiten ermöglichen, verwenden WIDAL[195], STERN[177], KÖHLER[108], E. PFUHL[155], BRUNS & KAYSER[26] u. a. lebende Bouillonkulturen. WIDAL[196] und FÖRSTER[66] verwandten auch durch Formol abgetötete Typhusbouillonkulturen und die gleiche Methode empfiehlt PRÖSCHER[159] auf Veranlassung M. NEISSERS. Nach STÄUBLI[173] leidet durch die Formalinbehandlung die Agglutinabilität der Typhusbazillen; auch klumpen die formalinierten Bakterien gern zusammen, so dass man gezwungen wird, die Aufschwemmungen häufig zu filtrieren, wodurch jedesmal natürlich die Bakteriendichte verringert wird. FICKER[64] hat neuerdings eine Emulsion abgetöteter Typhusbazillen hergestellt, mit welcher er dem praktischen Arzte ein lange Zeit unverändert haltbares und dabei ungefährliches »Diagnosticum« bietet. MEYER[137] sowie ELJASZ-RADZIKOWSKI[58] u. a. wollen mit diesem FICKERschen Typhus-Diagnosticum gute Resultate gehabt haben.

Behufs Ausführung der Reaktion impft E. PFUHL[155] einen hängenden Tropfen der zu prüfenden Serumverdünnung mit einer Nadelspitze voll Typhusagarkultur oder er mischt einen Tropfen der Serumverdünnung mit der gleichen Menge Typhusbouillonkultur; er beobachtet das Eintreten des Phänomens alsdann im hängenden Tropfen mikroskopisch mit Oelimmersion. Gleichfalls die mikroskopische Beurteilung des Phänomens schlagen WIDAL[195], GRUBER & DURHAM[74], STERN[177, 179], KÖHLER[108] u. a. vor, sie mischen jedoch das zu prüfende Serum mit der Typhusbouillonkultur im Reagenzglase und verbringen einen hängenden Tropfen

der Mischung unter das Mikroskop. Dabei wollen eine ganze Reihe von Untersuchern, unter ihnen STERN[117], KÖHLER[108], JUREWITSCH[98] und JÜRGENS[99] einen positiven Ausfall der Reaktion anerkennen, wenn sie mikroskopisch Häufchen von 3—4 bezw. 6 (JUREWITSCH) Typhusbazillen erblicken. Mit Recht bezeichnen C. FRÄNKEL[68], BREUER[22], HAEDKE[80] und MARX[131] die mikroskopische Methode als sehr unsicher und zu Irrtümern verführend, da eine ganze Reihe von Umständen eine solche leichte Zusammenklumpung der Bakterien begünstigen können (LEVY & GIESSLER[122], FRÄNKEL[68], RENON[161]). DU MESNIL DE ROCHEMOND[132] will neben der mikroskopischen Untersuchung stets auch eine makroskopische Probe anstellen.

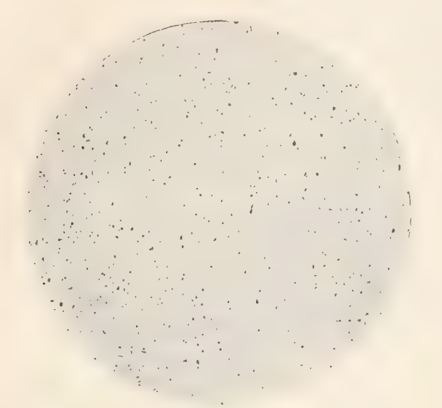


Fig. 1. Gleichmäßige Verreibung von Typhuskultur in einem hängenden Tropfen bei schwacher Vergrößerung (etwa 80fach).

Steht nur wenig Serum zur Verfügung, so lässt es sich nicht umgehen, bei Verwendung der schwächeren Serumverdünnungen die Agglutination im hängenden Tropfen zu prüfen (MARX[131]), den man mit einer Nadelspitze voll Typhuskultur impft, so dass der Tropfen eben leicht milchig getrübt erscheint. Zur Kontrolle des Eintritts der Agglutination muss man sich hier starker Lupen oder schwacher mikroskopischer Vergrößerung (KOLLE[111], HETSCH[86]) bedienen. Starke mikroskopische Vergrößerung ist aus dem oben angeführten Grunde zu vermeiden. Den Vorgang der Agglutination, wie er sich bei dieser Methode dem Auge des Untersuchers darbietet, mögen die Figuren 1 bis 3 veranschaulichen, welche die drei Hauptphasen des Phänomens 1. die gleichmäßige Verreibung der Kultur, 2. die beginnende und 3. die vollendete Agglutination darstellen.

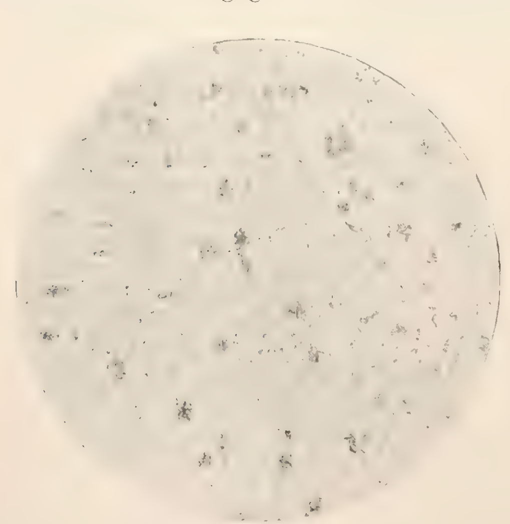


Fig. 2. Beginnende Agglutination von Typhusbazillen im spezifischen Serum; im hängenden Tropfen bei schwacher Vergröß. (etwa 80fach).

PRÖSCHER[159] und B. FISCHER[65] empfehlen, die Agglutination im Blockschälchen anzusetzen, und nach 2stündigem Aufenthalt der Schälchen im Brütofen mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops zu beobachten.

Wenn irgend möglich wollen PFEIFFER & KOLLE[150] die makroskopische Beurteilung des Phänomens und Anstellung der quantitativen Agglutination

im Reagenzglase geübt wissen. Sie verreiben dabei stets in 1 ccm der zu prüfenden mit 0,85 proz. Kochsalzlösung hergestellten Serumverdünnung 1 Normalöse = 2 mg einer 18 stündigen Agarkultur. Der allmähliche Eintritt der Häufchenbildung, das deutlich erkennbare Wachsen der Bakterienhäufchen sowie die durch Zubodensinken der Häufchen bewirkte Klärung der Serumverdünnung sind ganz charakteristische Erscheinungen, zu deren Beobachtung man der Hilfe des Mikroskops entbehren kann. KIRSTEIN[103], der neuerdings vergleichende Untersuchungen über die gebräuchlichsten Methoden der Agglutination gemacht hat, empfiehlt gleichfalls die makroskopische Beurteilung der Agglutination, die er in spitz ausgezogenen Röhrchen vornimmt. v. DRIGALSGI[47] setzt die Agglutinationsprobe in spitz zulaufenden Zentrifugenröhrchen an, um den flockigen Bodensatz besser beobachten zu können.

Wenn KORTE[112] gegen die makroskopische und zu Gunsten der mikroskopischen Beurteilung der Agglutination die Beobachtung anführt, dass bisweilen die makroskopischen Titer eines Typhusserums für Typhus- und Paratyphusbazillen gleich hoch liegen, während bei mikroskopischer Betrachtung die Agglutination der Typhusbazillen noch in wesentlich stärkeren Verdünnungen desselben Serums erfolge als die der Paratyphusbazillen, so steht dem die entgegengesetzte Beobachtung von JÜRGENS[99] gegenüber. Vergleichende Untersuchungen anderer Autoren (BRUNS & KAYSER[26]) haben zudem gelehrt, dass nur in seltenen Fällen bei excessiv hohem Agglutinationstiter die Bestimmung der Agglutinationsgrenze bei makroskopischer und mikroskopischer Beurteilung des Phänomens verschiedene Werte ergeben kann. Darin stimmen alle Untersucher überein, dass Brütofentemperatur den Eintritt und Ablauf der Agglutination von Typhusbazillen unterstützt, und dass es deshalb zweckmäßig ist, die zu prüfenden Proben nach dem Vorschlage R. STERNS[178] für 1—2 Stunden in den Brütofen zu setzen.*)

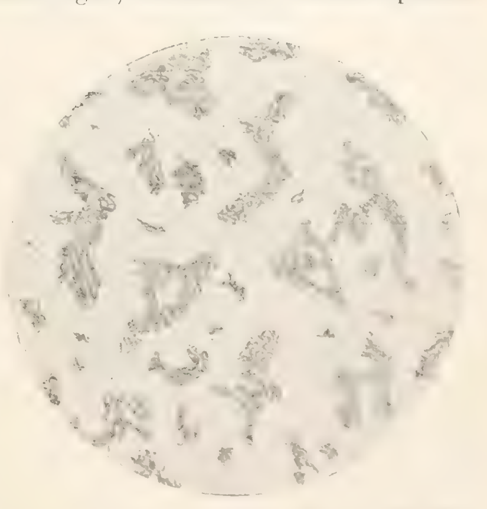


Fig. 3. Vollendete Agglutination von Typhusbazillen im spezifischen Serum; im hängenden Tropfen bei schwacher Vergrößerung etwa 80fach).

ASAKAWA[4] empfiehlt neuerdings, die Röhrchen mit der Bakterienserumaufschwemmung in eine Kältemischung zu tauchen und so zum Gefrieren zu bringen. Auf diese Weise soll das Phänomen, falls es überhaupt in der verwandten Serumverdünnung auftritt, nach dem Wiederauftauen des Röhrchens, d. h. in längstens 1/4 Stunde, vollkommen ausgebildet sein. KIRSTEIN[103] hat keine guten Resultate mit der Methode gehabt.

*) Für die Agglutination von Paratyphusbazillen erwies sich dem Verf. Brütofentemperatur des öfteren als direkt störend. Die Reaktion war hier in der Regel bei Zimmertemperatur in 15—20 Minuten vollständig beendet.

Wenden wir uns nun zu der Frage, welche Methode für die Anstellung der WIDALschen Reaktion die besten Resultate zeitigt, und wie wir die WIDALsche Reaktion praktisch zu verwerten haben, so ist zunächst zu sagen, dass jeder mit der Methode die besten Resultate haben wird, auf die er sich gründlich eingearbeitet hat. Ebenso wird jeder mit seiner Methode Werte erhalten, welche untereinander gut vergleichbar sind. Aber schon, wenn man die Resultate zweier Untersucher, welche mit verschiedenen Methoden arbeiten, vergleichen will, stößt man auf nicht unerhebliche Schwierigkeiten. Für die Diagnose der Cholera hat das preußische Kultusministerium durch Aufstellung bestimmter Vorschriften[111] dafür gesorgt, dass möglichst gleichwertige und deshalb gut vergleichbare Resultate erzielt werden (s. auch den entsprechenden Abschnitt im Kapitel Choleraimmunität). Es wäre zu wünschen, dass die dort aufgestellten Gesichtspunkte auch für die Anstellung der WIDALschen Reaktion und überhaupt für die Ausführung der Agglutination bei Typhus Anwendung fänden. Schon wenn in allen Veröffentlichungen über Typhusagglutination neben vielleicht sonst bevorzugter Titerangabe stets die makroskopisch feststellbare Grenze der Agglutinationskraft eines Serums angegeben würde, so würde dies einen nicht zu unterschätzenden Gewinn für die Vergleichung der einzelnen Angaben untereinander bedeuten.

Um die Diagnose eines Typhus auf Grund der WIDALschen Reaktion zu stellen, darf man sich nicht damit begnügen, nur Typhusbazillen zur Untersuchung des zu prüfenden Serums heranzuziehen und womöglich nur eine oder zwei Verdünnungen dieses Serums zu prüfen, welche ungefähr dem Grenzwerte entsprechen, bei welchem die Agglutinationsfähigkeit des normalen Menschenserums nicht mehr in Frage kommt. Vielmehr müssen wir hier mit POSSELT & V. SAGASSER[158], R. STERN[179], ZUPNIK & POSNER[209] und HETSCH[86] verlangen, dass in jedem Falle mit allen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Mikroorganismen die Agglutinationskraft der zu prüfenden Serums festgestellt und das Serum bis zur Titergrenze geprüft wird. Wo also außer Typhus noch Paratyphus oder eine Fleischvergiftung in Frage kommt, muss das Serum des Kranken außer mit Typhusbazillen auch mit diesen anderen ätiologisch in Frage kommenden Bakterien austitriert werden.

Erweist sich so das Blutserum eines typhusverdächtigen Kranken oder Rekonvaleszenten bei makroskopischer Beurteilung der Agglutination noch in der Verdünnung 1 : 100 und darüber allein gegen Typhusbazillen deutlich wirksam, während sein Agglutinationstiter für andere differentialdiagnostisch noch in Betracht kommende Bakterien erheblich unter diesem Werte bleibt, so darf nach des Verfassers Erfahrung ohne die Gefahr eines Fehlschlusses die Diagnose auf Typhus gestellt werden.

Ist dagegen der Agglutinationswert eines Serums niedrig (makroskopischer Titer kleiner als 1 : 100) so empfiehlt es sich die WIDALsche Reaktion nach einigen (2—3) Tagen mit einer neuen Blutprobe zu wiederholen. Nur für die seltenen Fälle, in welchen ein Serum annähernd gleich hohe Titer (1 : 100 und mehr) für mehrere Mikroorganismen zeigt, bleibt der Satz STERNS[67] zu Recht bestehen, dass die WIDALsche

Reaktion den Nachweis der Mikroorganismen nicht ersetzen kann; hier wird man für eine exakte Diagnose diesen Nachweis nicht entbehren können.

Eine prognostische Bedeutung für den Verlauf und den Ausgang der Erkrankung kommt der WIDALschen Reaktion nach unseren heutigen Kenntnissen nicht zu, da sie einerseits in leichten, gutartig verlaufenden Fällen fehlen, andererseits in schweren, tödlich verlaufenden bis zum Ende unverändert bestehen (FÖRSTER [66], THIERCELIN & LENOBLE [132], STERN [178]) und auch im Blute der Typhusleichen nachgewiesen werden kann (STERN [176]). Ob eine Beobachtung TROUSSAINTS [186] einmal prognostische Verwertung wird finden können, muss vor der Hand dahingestellt bleiben. TROUSSAINT beobachtete nämlich, dass Typhusbazillen, welche er aus dem Blute solcher Typhuskranker züchtete, die später der Krankheit erlagen, von dem Serum der Patienten, von denen sie stammten, nicht agglutiniert, während Laboratoriumsstämme von diesem gut agglutiniert wurden, dass dagegen zwei Typhusstämme, welche aus dem Blute von später geheilten Patienten gezüchtet waren, von dem Serum dieser Patienten ebensogut agglutiniert wurden wie Laboratoriumsstämme.

b) Differentialdiagnostische Bedeutung der Agglutinationsreaktion.

Leistet die Agglutinationsreaktion somit für die Diagnose einer Typhuserkrankung vorzügliche Dienste, so ist sie andererseits für die Identifizierung verdächtiger Bakterien, welche morphologisch und kulturell alle Eigenschaften des Typhusbacillus zeigen, geradezu unentbehrlich geworden, um so mehr als auch avirulente Kulturen, mit denen die Anstellung des PFEIFFERschen Versuches nicht mehr gelingt, weil sie schon von dem normalen Serum der Versuchstiere abgetötet und zur Auflösung gebracht werden, mittelst der Agglutination durch ein hochwertiges künstliches Immunserum als Typhusbazillen identifiziert werden können. Stets müssen hierbei Kontrollproben mit entsprechenden Verdünnungen von normalem Serum derselben Tierspecies, von welcher das Immunserum stammt, angesetzt werden, um auszuschließen, dass die im Immunserum beobachtete Agglutination etwa eine Wirkung des normalen Serums auf den zu prüfenden Bakterienstamm ist; eine zweite Kontrolle wird zweckmäßig mit der zur Verdünnung des Serums benutzten physiologischen Kochsalzlösung oder Bouillon angesetzt, um eine etwaige Agglutinationswirkung des Verdünnungsmittels bezw. eine Pseudoagglutination, welche durch spontanes Zusammenklumpen oder schlechte Verreibbarkeit der zu prüfenden Bakterien bedingt sein könnte, auszuschließen.

Vorbedingung für die Ausführung der Agglutination ist der Besitz eines möglichst hochwertigen, einwandfrei gewonnenen, künstlichen Immunserums, dessen Agglutinationstiter mit Hilfe einer möglichst virulenten Typhuskultur bestimmt worden ist. Zur schnellen Orientierung behufs Auswahl verdächtiger Kolonieen, besonders von solchen, die im Oberflächenausstrich auf Agarplatten gewachsen sind, empfehlen v. DRIGALSKI & CONRADI [45] die orientierende Agglutination im hängenden Tropfen in einer schwachen Serumverdünnung, welche etwa dem 10 bis 50fachen des Serumtiters entspricht. Hat man sich durch Beschicken eines hängenden Bouillontropfens mit einer Spur einer verdächtigen Kolonie davon überzeugt, dass letztere aus lebhaft beweglichen Kurz-

stäbchen besteht, so impft man weiterhin gleichfalls auf dem Deckglas einen Tropfen der erwähnten schwachen Serumverdünnung mit einer Spur der Verdünnung und beobachtet nun die eventuell eintretende Agglutination. Tritt diese prompt in wenigen Sekunden auf und erweist sich durch das schnelle Wachsen der Bakterienhäufchen, die sich mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskopes wie lockere Schneeflocken präsentieren (s. die Figuren 1—3 auf S. 865 f.) als echte Agglutination, so legt man mit dem Rest der Kolonie zur weiteren Prüfung eine Schrägagarkultur an. Es ist nicht empfehlenswert, wie dies Bruns & Kayser[26] vorschlagen, auf Grund einer solchen Agglutination in einer schwachen Serumverdünnung (Bruns & Kayser empfehlen bei einem Titer eines Serums von 1 : 5000 die Verdünnung 1 : 100 zu nehmen) eine endgültige Diagnose zu stellen, da, wie wir noch sehen werden, hierbei Irrtümer unterlaufen können. Vielmehr muss in jedem Falle auf diese orientierende Agglutination außer einer Prüfung der fraglichen Kultur in den gebräuchlichsten zur Differentialdiagnose des Typhusbazillus empfohlenen Nährmedien die genaue Austitrierung der Kultur mit stärkeren Verdünnungen des Testserums folgen. Zu diesem Zwecke wird eine größere Reihe fallender Serumverdünnungen nach einer der im vorigen Abschnitte beschriebenen Methoden mit der zu prüfenden Kultur beschickt; die Kulturserumgemische werden nach 1—2stündigem Aufenthalte im Brütofen untersucht, um festzustellen, bis zu welcher Serumverdünnung noch die Agglutination erfolgt (Hetsch[86]). Nur wenn diese annähernd dem (bekannten) Titer des Serums entspricht, darf die Agglutination als beweisend für Typhus angesehen werden (Pfeiffer & Kolle[150], Wassermann[191], Lipschütz[126]).

Kleine Unterschiede machen sich bei der Prüfung verschiedener Typhuskulturen mittelst der Agglutination stets bemerkbar. So sind vollvirulente Typhusbazillen schwerer agglutinabel als avirulente (Kolle[110], Marx[131]), frisch aus dem Körper gezüchtete schwerer agglutinabel als längere Zeit auf künstlichen Nährsubstraten fortgezüchtete (Courmont[41], Bail[7] u. a.).

Von einigen Beobachtern wird aber auch berichtet, dass frisch aus dem menschlichen Körper gezüchtete Typhusbazillen vollständig inagglutinabel waren, jedoch nach mehrfachem Ueberimpfen auf künstliche Nährböden eine normale Agglutinabilität zeigten. So züchtete Rodet aus den Milzen dreier Typhusleichen, Weeney[193] aus der Galle eines an Typhus Verstorbenen, Typhusbazillen, welche anfangs von spezifischem Immunserum nicht oder nur sehr schwach agglutiniert wurden, später jedoch nach längerer Fortzüchtung auf künstlichem Nährboden eine normale Agglutinabilität zeigten. Ueber ähnliche Befunde berichten Sacquépée[164], Rehus und Bancel. Neuerdings berichtet auch Kirstein[103], dass er des öfteren aus den Stühlen und Urinen Typhuskranker Typhusbazillen gezüchtet hätte, welche trotz charakteristischen kulturellen Verhaltens nicht von einem hochwertigen Typhusimmunserum agglutiniert wurden. Erst nach mehrfachem Ueberimpfen auf künstliche Nährböden erlangten sie eine normale Agglutinabilität.

Dass leicht und schwer agglutinable Typhusbazillen bei einem Individuum sich nebeneinander finden können, beweist ein Befund von Nicolle & Trenel[120]. Diese beiden Forscher fanden in der Milz eines an Typhus Verstorbenen, ebenso auch in der Gallenblase eines künstlich mit Typhusbazillen infizierten Meerschweinchens neben leicht-

agglutinablen Typhusbazillen auch schweragglutinable. Die weitere Untersuchung der beiden Arten lehrte, dass die leichtagglutinablen Bakterien lebhaft beweglich waren, während die schweragglutinable Varietät sich als unbeweglich erwies. Wenige Ueberimpfungen auf gewöhnlichen Agar bewirken, dass der anfangs schwer agglutinable Stamm die normale Agglutinabilität erlangte. Genau den gleichen Befund hatte P. Th. Müller[138] bei Züchtung von Typhusbazillen aus der Milz einer Typhusleiche. Ebenso gewann Stern[179] aus dem Blute eines Typhuskranken zwei Arten von Typhusbazillen, eine, die gut agglutiniert wurde, und eine andere, die nur schwer agglutinabel war. Wie eine solche Herabsetzung der Agglutinabilität von frisch aus dem Körper isolierten Typhusbazillen zustande kommen kann, lehren uns Versuche von Bail[7], Walker[189], Hamburger[82], P. Th. Müller[138] und Kirstein[107].

Bail sah, dass Typhusbazillen, welche wenige Stunden im Meerschweinchenperitoneum verweilt hatten, durch ein sonst stark agglutinierendes Typhusimmunserum gar nicht oder nur sehr wenig beeinflusst wurden; er erklärt dieses Phänomen durch die Annahme, dass diese Bakterien im Tierkörper Vorstufen der Agglutinine, »Agglutinophore«, welche zwar die haptophore aber nicht die zymophore Gruppe des fertigen Agglutinins besitzen, an sich gerissen und so ihre haptophoren Gruppen verstopft hätten. Weiterhin konnte er, wie auch Walker, Müller und Kirstein Herabsetzung der Agglutinabilität an Typhusbazillen nachweisen, welche in schwachen Verdünnungen von Typhusimmunserum gewachsen sind. Hamburger wies dasselbe an Choleravibrionen nach. Während Walker, Müller und Hamburger geneigt sind, in diesem Phänomen eine echte Immunisierung der Typhusbazillen bezw. Choleravibrionen gegenüber der sie schädigenden Wirkung des Immunserums zu erblicken, wie dies Tromsdorf[185] und Cohn[37] auch für die Resistenz von in normalen Seris gewachsenen Typhusbazillen gegen die baktericide Alexinwirkung von normalen und Immunseris annehmen, glauben Bail und Kirstein, dass es sich auch hier nur um eine Besetzung der haptophoren Gruppen mit Agglutinophoren (syn. Agglutinoïden) handelt, zumal sowohl sie als auch die anderen drei Autoren sich davon überzeugen konnten, dass diese Herabsetzung der Agglutinabilität sehr schnell verschwand, wenn die betreffenden Typhusstämme wieder auf gewöhnlichen Nährböden weitergezüchtet wurden; schon nach wenigen Uebertragungen, oft schon nach der ersten, war die normale Agglutinabilität solcher Stämme wiederhergestellt. Kirstein konnte dabei zeigen, dass nicht alle untersuchten Typhusstämme bei diesen Versuchen sich gleich verhielten, bei einigen Stämmen gelang die Herabsetzung der Agglutinabilität überhaupt nicht. Wir würden also annehmen müssen, dass unter Umständen im Körper des kranken Menschen die in ihm vorhandenen Typhusbazillen Agglutinoïde an sich reißen und gegebenenfalls so bei der Züchtung zur Entstehung schwer agglutinabler Typhuskulturen führen können.

Doch scheint noch eine andere Möglichkeit für die Entstehung schwer agglutinabler Typhuskulturen bei Züchtung von Typhusbazillen aus dem Körper zu bestehen. Nicolle & Trenel[141] fanden, dass normal bewegliche und gut agglutinable Typhuskulturen beide Eigenschaften einbüßten, wenn man sie bei 42° C wachsen ließ, alsbald aber wieder in die frühere normale Modifikation übergingen, wenn sie wieder bei 36° C gezüchtet wurden. Es wäre hiernach also auch denkbar, dass hohe Fiebersteigerungen bei Typhuskranken zur Entstehung schwer agglutti-

nabler Varietäten des Typhusbacillus Veranlassung geben könnten. Allem Anschein nach bilden aber solche schwer oder nicht agglutinable Typhusstämme große Seltenheiten.

Dass aber auch Zusätze zum Nährboden die normale Agglutinabilität der Typhusbazillen herabsetzen können, sahen Wassermann[191] bei der Verwendung stark alkalischer Nährsubstrate, Lentz & Tietz[120] bei der Benutzung eines Malachitgrünagars zur Anreicherung von Typhus- und Paratyphusbazillen, Kirstein[103] bei Züchtung von Typhusbazillen auf einem eiweißfreien Urinagar. Dagegen konnte der letztgenannte Autor auch eine leichte Steigerung der Agglutinabilität bei Typhusbazillen beobachten, die er 30 Minuten lang auf 52° C erwärmt hatte, oder die auf Kartoffeln fortgezüchtet waren, welchen 1 proz. Essigsäure zugesetzt war. Sowohl die künstliche Herabsetzung wie auch die leichte Steigerung der Agglutinabilität verlor sich jedoch in allen Fällen, sowie die betreffenden Stämme wieder auf gewöhnliche Nährböden übertragen wurden.

Wassermanns[191] Verdienst ist es, auf ein Verfahren hingewiesen zu haben, welches es ermöglicht, auch die eben besprochenen schwer oder nicht agglutinierbaren Typhusstämme mittelst der in einem Typhusimmunserum enthaltenen Agglutinine zu differenzieren. Eisenberg & Volk[57] hatten nämlich gezeigt, dass Behandeln von Typhusbazillen mit schwachen Säuren oder Erhitzen der Kulturen die Bazillen inagglutinabel machten, sie fanden aber, dass solche Bazillen noch imstande waren, große Mengen von Agglutininen zu binden, und gründeten auf diese Beobachtung die Theorie, dass eine derartige Behandlung die die Agglutination ermöglichende, die fällbare, funktionelle oder agglutinable (Wassermann) Gruppe der agglutinablen Bakteriensubstanz vernichte, dass aber ihre haptophore Gruppe erhalten bleibe. Wassermann[191] konnte diese Beobachtungen der vorgenannten Forscher bestätigen. Er fand aber weiterhin, dass man einerseits mit solchen, der funktionellen Gruppe beraubten Bakterien analog den Toxoïden Ehrlichs bei Tieren Agglutinine erzeugen, andererseits aber solche Bakterien auch mittels der spezifischen Agglutinine eines Typhusimmunserums identifizieren kann. Wie Eisenberg & Volk gelang nämlich Totsuka[184], der unter Leitung von Wassermann arbeitete, der Nachweis, dass Typhusbazillen, deren agglutinable Gruppe zerstört ist, dennoch imstande sind, große Mengen spezifischen Agglutinins zu binden, so dass man aus einem Serum durch Zusatz solcher Bazillen alle spezifischen Typhusagglutinine entfernen kann. Ein so behandeltes Typhusserum ist alsdann nicht mehr imstande, echte Typhusbazillen zu agglutinieren. Wassermann will diese Methode der Identifizierung von Typhusbazillen in solchen Fällen anwenden, in welchen der Verdacht besteht, dass Typhusbazillen durch äußere Schädlichkeiten ihre normale Agglutinabilität eingebüßt haben.

Kann somit bei der Identifizierung der Typhusbazillen das verschiedene Verhalten der Agglutinabilität verschiedener Typhusstämme einige Schwierigkeiten bereiten, so verdient auf der anderen Seite auch das zu der Untersuchung verwandte Immunserum die größte Aufmerksamkeit.

Als gänzlich unstatthaft sollte es bezeichnet werden, Serum von Typhusrekonvaleszenten zur Differenzierung von Typhusbazillen zu verwenden. Die mit solchem Serum gewonnenen Resultate sind nichts weniger als einwandsfrei, da, wie wir oben gesehen haben, in einem solchen Serum neben dem für den Typhusbacillus spezifischen Hauptagglutinin noch eine ganze Reihe von Nebenagglutininen in solcher

Konzentration vorhanden sein können, dass sie zu den gröbsten Irrtümern Veranlassung geben können. Nach den Untersuchungen von Posselt & v. Sagasser[158], Kolle[111], Hetsch & Lentz[87] erfahren aber auch, worauf auch schon Mauro Jatta[92], Beco[10], Stern[178], Sion & Negel[171], Burdach[28], Klinger[106] u. a. hingewiesen haben, in einem unter Beobachtung aller Kautelen gewonnenen künstlichen Immunserum die Nebenagglutinine eine Steigerung; allerdings beobachteten die fünf zuerst genannten Untersucher in den von ihnen untersuchten Seris nie so hohe Werte der Nebenagglutinine, dass durch sie bei einwandsfreier Ausführung der Agglutination der diagnostische Wert des Hauptagglutinins in Frage gestellt worden wäre.

Dagegen führt Jürgens[99] an, dass er bei Untersuchungen mit von ihm hergestelltem künstlichem Typhusimmunserum eine erhebliche Mitagglutination von Paratyphusbazillen und umgekehrt in künstlichem Paratyphusserum hohe Mitagglutination von Typhusbazillen beobachtet habe. So soll das Serum eines gegen Typhusbazillen immunisierten Kaninchens 10 Tage nach der Injektion Typhusbazillen gegenüber einen Agglutinationstiter von 1 : 500, Paratyphusbazillen gegenüber einen solchen von 1 : 200 besessen haben, während das Serum eines anderen, gegen Paratyphusbazillen immunisierten Kaninchens diese bis zur Verdünnung 1 : 400, Typhusbazillen dagegen noch bis 1 : 200 agglutinierte. Diese Resultate von Jürgens dürften, wie Hetsch es ausführt, kaum anders als durch unzweckmäßige Immunisierung zu erklären sein.

Bruns & Kayser[26], welche zahlreiche Sera in ihrer Wirksamkeit gegenüber einer großen Reihe von Typhus-, Paratyphus- und Colistämmen geprüft haben, überzeugten sich davon, dass bei einigermaßen vorsichtigem Arbeiten ein Irrtum beim Arbeiten mit einwandsfrei gewonnenen Immunseris ausgeschlossen ist, da z. B. Typhussera vom Titer 1 : 1000 bei makroskopischer Beurteilung der Agglutination Paratyphusbazillen nur bei 1 : 25, das Bacterium coli überhaupt nicht agglutinierten. In ähnlichem Sinne sprechen die Untersuchungen von Hoffmann[88] und Korte[112].

Da aber mit der Steigerung der Agglutinationskraft eines Serums außer dessen Hauptagglutinin auch seine Nebenagglutinine eine Vermehrung erfahren, eine Titerbestimmung für alle etwa vorhandenen Nebenagglutinine ihrer wahrscheinlich sehr großen Zahl (Hetsch & Lentz[87]) wegen ein Ding der Unmöglichkeit sein dürfte, so ist es nicht empfehlenswert, nach dem Vorschlage von Burns & Kayser[26] die Identifizierung einer fraglichen Typhuskultur mit Hilfe einer schwachen Verdünnung (etwa 1 : 100 eines mäßig starken Immunserums Titer 1 : 1000 bis 5000) vorzunehmen, *vielmehr muss auch hier neben der Feststellung des typischen morphologischen und kulturellen Verhaltens die Austitrierung der Agglutinabilität der zu prüfenden Bakterien mittels des Testserums gefordert werden.* Die praktischen Konsequenzen, welche die Diagnose eines Typhus nach sich zieht, verlangen die größtmögliche Sicherung der Diagnose; es muss daher vor allem dem Einwande begegnet werden, dass die für die Diagnose verwertete Agglutinationsreaktion vielleicht nur auf der Wirkung von im Immunserum enthaltenen Nebenagglutininen beruhe. *Diesem Einwand kann aber einzig und allein durch den Nachweis begegnet werden, dass die in Frage stehende Kultur von dem Testserum ebensohoch oder doch annähernd in demselben Grade agglutiniert wird, wie eine echte Typhuskultur.*

Bildung der Immunsubstanzen und Wesen der Typhusimmunität.

Betreffs der Entstehung der Typhus-Antikörper, die sich in keinem Punkte von derjenigen bei anderen Infektionserregern unterscheidet, können wir auf die Kapitel von METSCHNIKOFF, EHRLICH & MORGENROTH, WASSERMANN und FRIEDBERGER in diesem Bande verweisen. Was die Organe angeht, welche als Bildungsstätte der Typhus-Antikörper zu betrachten sind, so konnte A. WASSERMANN[190] Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen hierfür nachweisen, eine Angabe, die durch L. DEUTSCH[212] bestätigt wurde. An die Angaben WASSERMANNS anknüpfend hat neuerdings JEŻ eine Methode der spezifischen Behandlung des Abdominaltyphus ausgearbeitet, auf die wir noch weiter unten näher eingehen werden.

Nach Beobachtungen von HEIM[84, 85] entwickeln auch rote Blutkörperchen sowie andere Organzellen, wenn sie unter dem Einflusse von Typhusbazillen zerfallen, Stoffe, die auf die Bazillen schädigend wirken. Die Bakterien werden unbeweglich, quellen auf, und lösen sich allmählich auf. Genauere Untersuchungen über das Wesen dieser Erscheinung liegen zur Zeit noch nicht vor.

Geben uns die Untersuchungen von WASSERMANN und DEUTSCH wertvolle Anhaltspunkte über die Bildungsstätte der Immunsubstanzen, so haben sie doch unsere Kenntnisse über das eigentliche Wesen der Immunität ebensowenig geklärt, wie das die Entdeckung der Immunsubstanzen selbst gethan hat. Diese haben uns nur die spezifischen Waffen kennen gelehrt, deren sich der Körper im Kampfe mit den Mikroorganismen bedient, jene die Stätte, an der diese Waffen hergestellt werden.

Aus den Untersuchungen von PFEIFFER & KOLLE, WIDAL, FRÄNKEL, KÖHLER und vieler anderer wissen wir, dass die Zeitdauer, innerhalb welcher die Immunsubstanzen im Blutserum der Rekonvaleszenten und Immuntiere nachweisbar sind, in der Regel eine recht kurz begrenzte ist. Während die Menge der im Serum eines natürlich oder künstlich infizierten Menschen oder Tieres nachweisbaren Immunsubstanzen in verhältnismäßig kurzer Zeit ihr Maximum erreicht, sinkt sie, nachdem sie sich einige Zeit auf dieser Höhe gehalten hat, mehr oder weniger rasch wieder ab, so dass einige Monate nach erfolgter Infektion ein solches Blutserum in der Regel nicht mehr Immunsubstanzen erkennen lässt, als dasjenige eines normalen Individuums derselben Gattung. Speziell für den Typhus wissen wir, dass bei Kindern in der Regel etwa 3 Monate nach Beginn der Erkrankung (KÖHLER[108]), bei Erwachsenen etwas später die Agglutinine und Bakteriolysine im Serum nicht mehr nachweisbar sind (PFEIFFER & KOLLE[150]), dass ein jahrelanges Vorhandensein der Substanzen im Blutserum von Individuen, die Typhus überstanden haben, immerhin zu den Ausnahmen gehört. Gleichwohl bleibt aber die durch das einmalige Ueberstehen der Krankheit erworbene Immunität jahrelang und oft für das ganze Leben bestehen. METSCHNIKOFF glaubt auf Grund seiner Untersuchungen, dass dies darauf beruhe, dass in einem Körper, der einmal unter dem Einflusse einer gewissen Bakterieninfektion gestanden habe, nun die Leukocyten für lange Zeit und oft für das ganze Leben des betreffenden Individuums

die Fähigkeit behalten, diese Bakterienart bei ihrem etwaigen Neueindringen in den Körper sofort in sich aufzunehmen und zu vernichten.

Im Gegensatze hierzu sprechen im Sinne der PFEIFFERschen Auffassung, nach welcher die Immunität nicht an die Leukocyten gebunden ist, sondern sich in dem Auftreten der Immunsubstanzen im Serum des infizierten Körpers zu erkennen giebt, einige Untersuchungen von v. DUNGERN[48, 49] und von COLE[214b].

Ersterer sah bei seinen Untersuchungen über Serumpräzipitine, dass Tiere, welche bereits mit einer bestimmten Serumart vorbehandelt waren, auch nach vollständigem Abklingen der durch die Behandlung hervorgerufenen Reaktion auf eine erneute Injektion derselben Serumart in weit kürzerer Zeit und in viel stärkerem Maße mit der Bildung von spezifischen Präzipitinen antworteten, als normale Tiere derselben Tierspecies.

COLE prüfte diese Beobachtung v. DUNGERNS auf Veranlassung von WASSERMANN an den Typhusagglutininen nach. Er stellte zunächst fest, dass normale Kaninchen noch auf die intravenöse Injektion von $^1/_{200}$ Oese lebender Typhusagarkultur mit der Bildung von nachweisbaren Mengen der Typhusimmunsubstanzen reagierten[192]; nach Injektion kleinerer Dosen trat die Bildung solcher Substanzen nicht mehr in die Erscheinung. Er erzeugte nun durch Injektion größerer Subkutandosen von abgetöteten und lebenden Typhusbazillen bei Kaninchen eine hohe Typhusimmunität, die er an dem Agglutinationstiter des Serums der Tiere maß. Alsdann setzte er die Behandlung der Tiere aus und wartete ab, bis der Agglutinationstiter wieder bis zum normalen Werte herabgegangen war, den das Serum der Tiere vor der Behandlung gehabt hatte. Spritzte er nun diesen Tieren $^1/_{400}$ Oese lebender Typhuskultur, also die Hälfte jener Dosis ein, welche bei normalen Tieren eben noch eine Bildung minimaler Mengen von Typhusimmunsubstanzen hervorzurufen imstande war, so schnellte der Serumtiter in 5 Tagen fast zu derselben Höhe hinauf, auf die er durch die vorangegangene kräftige Immunisierung gebracht worden war.

WASSERMANN & COLE sehen auf Grund dieser Untersuchungen als das Wesen der Typhusimmunität eine hohe Empfindlichkeit der die Immunsubstanzen bildenden Organe an, welche nach überstandener Typhusinfektion die Fähigkeit zurückbehalten, auf einen minimalen homologen Reiz mit der Bildung massenhafter Immunsubstanzen zu antworten.

In gleichem Sinne spricht die Beobachtung, welche SHIGA[169] jüngst bei der aktiven Immunisierung von Menschen gemacht hat. Während der Agglutinationswert im Serum einer normalen Versuchsperson durch die Injektion von 0,5 ccm NEISSER-SHIGAschen Typhusimpfstoffs (s. später S. 876) in 8 Tagen auf 1 : 80 stieg, erreichte das Serum von SHIGA selbst, welcher 12 Jahre zuvor einen Typhus durchgemacht hatte (sein Serum zeigte trotzdem vor der Behandlung, ebenso wie das der anderen Versuchsperson, keine Agglutinationswirkung gegenüber Typhusbazillen), durch die Injektion von 0,25 ccm von demselben Impfstoff, also der Hälfte der Menge, die die andere Versuchsperson erhalten hatte, in 8 Tagen den Agglutinationstiter 1 : 640. Auch der baktericide Titer des Serums von SHIGA selbst erwies sich im Reagenzglasversuche höher als der der anderen Versuchsperson.

Vererbung der Typhusimmunität.

Auch für die Entscheidung der Frage nach der Vererbung der Typhusimmunität von der Mutter auf das Kind haben die Untersucher sich bisher auf den Nachweis von Immunsubstanzen beschränken müssen. Vor allem wurde der Nachweis der Agglutinine im kindlichen Serum zur Klärung dieser Frage herangezogen.

Die Angaben über das Auftreten von Typhusagglutininen im Blute von Kindern solcher Mütter die kurz vor oder während der Entbindung an Typhus litten, sind sehr widersprechend. Zängerle[207] fand in einem Falle, in dem eine typhuskranke Frau in der 3. Woche der Krankheit ein ausgetragenes Kind gebar, am 2. Tage nach der Entbindung bei Mutter und Kind positiven Widal. Jehle[93] fand dagegen in dem Blutserum von Föten typhuskranker Mütter gar keine oder nur geringe Agglutinationswirkung auf Typhusbazillen, auch wenn die Erkrankung der Mutter in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft eintrat. Mahrt[129] sah bei einer in der 2. Woche der Typhuserkrankung entbundenen Frau 6 Tage nach der Entbindung in dem Serum der Mutter Agglutination von Typhusbazillen in der Verdünnung 1 : 40, während zu gleicher Zeit das kindliche Serum in der Verdünnung 1 : 10 Typhusbazillen unbeeinflusst ließ. Dagegen fiel $1\frac{1}{2}$ Woche später die Reaktion mit dem Serum des Kindes in der Verdünnung 1 : 40 positiv aus, ohne dass das Kind an Typhus erkrankt war; es war jedoch in der Zwischenzeit von der Mutter genährt worden, deren Milch noch in der Verdünnung 1 : 30 Typhusbazillen typisch agglutinierte. Es war hier also nach Analogie des bekannten Ehrlichschen Ammenversuches[55] an Mäusen, die gegen Abrin, Ricin und Robin immunisiert worden waren, zu einer Uebertragung der Agglutinine durch die Muttermilch auf das Kind gekommen.

Die gleiche Beobachtung des Ueberganges der Agglutinine von der Mutter auf das Kind durch Vermittelung der Muttermilch beschrieben Landouzy & Griffon[119]. Hier erkrankte eine 3 Monate zuvor entbundene Frau an Typhus; sie stillte ihr Kind trotzdem weiter, ohne dass letzteres an Typhus erkrankte. Eine Prüfung des mütterlichen wie des kindlichen Serums ergab bei beiden positive Widalsche Reaktion.

Experimentell ist die Frage des Ueberganges der Typhusagglutinine von der Mutter auf ihr Kind zuerst von Widal & Sicard geprüft worden. Diese impften ein trächtiges Kaninchen mit Typhusbazillen. Das Serum des nach 6 Tagen geworfenen Jungen zeigte agglutinierende Eigenschaften, jedoch in geringerem Grade als das mütterliche Serum. Eine größere Reihe derartiger Versuche hat Jurewitsch[98] angestellt. Es gelang ihm in 31 Fällen, bei trächtigen Kaninchen durch Injektion anfangs abgetöteter, später lebender Typhusbazillen starke Agglutinationswerte des Serums zu erzielen. Bei den von diesen Kaninchen geworfenen Jungen fand er bei 3 Würfen keine agglutinierende Einwirkung des Serums auf Typhusbazillen trotz hoher Reaktion (1 : 640 bis 1 : 1000) des mütterlichen Serums. Bei weiteren 25 Würfen konnte er stets bei den jungen Tieren eine Agglutinationskraft des Serums nachweisen, die $\frac{1}{3}$—$\frac{1}{30}$ derjenigen des mütterlichen Serums betrug, ohne dass dabei irgendwelche Regelmäßigkeit der Beziehungen zwischen der Stärke der Reaktion bei den Jungen auf der einen Seite und dem Grade der bei dem Muttertiere vorhandenen Immunität oder den Schwangerschafts-

perioden andererseits bestand. In 4 Fällen fanden sich weder bei den Muttertieren noch bei den Jungen Typhusagglutinine im Blute.

Spritzte JUREWITSCH trächtigen Muttertieren gegen Ende der Schwangerschaft hochwertiges Typhusimmunserum ein, so konnte er im Serum der Jungen stets Agglutinine nachweisen. Die Typhusagglutinine passierten also die Placenta. Sämtliche Tiere, deren Mütter die Immunität, sei es aktiv oder passiv, erst während der Gravidität erworben hatten, verloren ihre Agglutinine sehr schnell.

Dagegen fand JUREWITSCH bei jungen Tieren (Meerschweinchen), deren Mütter schon längere Zeit vor der Konzeption immunisiert worden waren, häufig eine Agglutinationskraft des Serums gegenüber Typhusbazillen, welche die des mütterlichen Serums um das 2–5fache übertraf. Da er aber den etwaigen Einfluss der Muttermilch auf das Zustandekommen dieser hohen Agglutinationswerte im Serum der jungen Tiere anscheinend unberücksichtigt gelassen hat, so dürften einige Zweifel an der Richtigkeit seiner Auffassung, dass in dem Organismus von Jungen vor der Konzeption immunisierter Muttertiere eine aktive Bildung von Agglutininen vor sich ginge, gerechtfertigt sein.

Die Resultate, welche STÄUBLI[174] bei ähnlichen Untersuchungen erhielt, die er unabhängig von JUREWITSCH ausführte, bestätigen im allgemeinen die eben geschilderten Angaben des russischen Forschers. Auch STÄUBLI fand bei den Jungen von Muttertieren, deren Immunisierung gegen Typhusbazillen vor der Konzeption erfolgt oder begonnen war, annähernd gleiche Agglutinationswirkung des Serums, wie sie das mütterliche Serum zeigte, dagegen erheblich geringere Werte gegenüber letzterem, wenn die Immunisierung der Mutter erst während der Gravidität erfolgt war. Auch bei passiver Immunisierung des Muttertieres fand er einen Teil der Agglutinine im Serum der Jungen wieder.

STÄUBLI hatte bei früheren Untersuchungen[173] gesehen, dass die Milch von Tieren, welche aktiv gegen Typhus immunisiert worden waren, bisweilen weit höhere Agglutinationswerte zeigte als das Serum der betreffenden Tiere. Um zu entscheiden, ob es sich hier um eine Konzentrierung von Agglutininen des Serums in der Milchdrüse oder vielmehr um eine aktive Bildung dieser Stoffe in der Drüse des immunisierten Tieres handelt, die etwa durch Zerfall von Drüsenzellen zu erklären wäre, verglich STÄUBLI die Wirkung von Serum und Milch passiv immunisierter Meerschweinchen.

Er fand hier bei hohem Agglutinationswerte des Serums nur sehr niedrige Werte in der Milch. Da STÄUBLI seine diesbezüglichen Untersuchungen noch für zu wenig zahlreich hält, um aus ihnen bindende Schlüsse ziehen zu können, wollen wir uns mit dieser kurzen Mitteilung seiner Versuche begnügen.

Der Versuch, durch Vertauschen der Mütter nach Analogie des EHRLICHschen Ammenversuches[55] auf junge Meerschweinchen, welche von einer nicht immunen Mutter stammten, mittelst der Milch eines typhusimmunen Tieres Typhusagglutinine zu übertragen, misslang STÄUBLI ebenso wie auch REMLINGER[160] und WIDAL & SICARD[200]. Es konnten bei den Jungen keine Agglutinine nachgewiesen werden. Doch dürfte dieser Misserfolg, wie STÄUBLI vermutet, darauf zurückzuführen sein, dass junge Meerschweinchen schon vom ersten Tage an sich ihr Futter selbst suchen und weniger als andere Tiere auf die Muttermilch angewiesen sind.

Wenngleich alle in diesem Kapitel geschilderten Untersuchungen sich auch nur auf den Uebergang von Agglutininen von der typhusimmunen

Mutter auf das Kind erstrecken, so machen es die geschilderten Resultate immerhin wahrscheinlich, dass sowohl durch die Placenta hindurch als auch vermittelst der Milch von der typhusimmunen Mutter auf das Kind Stoffe übergehen, welche letzteres befähigen, einen etwaigen Kampf gegen eine Typhusinfektion erfolgreich aufzunehmen.

Gewinnung des Immunserums.

Die ersten, welche mit Erfolg Tiere gegen Typhusbazillen immunisierten, waren Beumer & Peiper[15]. Sie gingen dabei so vor, dass sie Hammeln anfangs kleinste Mengen, später steigende Dosen von einer Aufschwemmung lebender Typhusbazillen einspritzten, die Kartoffelkulturen dieser Mikroorganismen entstammten. Diese Tiere ertrugen hinterher die Einspritzung der für nicht behandelte Tiere tödlichen Dosis. Brieger, Kitasato & Wassermbnn[23] konnten ebenso wie später Petruschky[116] an Mäusen die Resultate von Beumer & Peiper bestätigen. Brieger, Kitasato & Wassermann konnten ferner nachweisen, dass eine einmalige Injektion abgetöteter Typhusbazillen genügt, um Tiere gegen Typhusbazillen zu immunisieren, und dass, wie schon oben erwähnt, bei derartig immunisierten Tieren ein spezifisch schützendes Serum auftritt.

Als das bei dem Immunisierungsvorgang wirksame Prinzip erkannten Brieger, Kitasato & Wassermann die Bakterienzelle. Filtrierten sie nämlich Typhusbouillonkulturen durch Chamberlandkerzen und injizierten nun das Filtrat Tieren, so erzielten sie entweder gar keinen oder nur sehr unvollkommenen Impfschutz, je nachdem dem Alter der Kultur entsprechend mehr oder weniger zahlreiche Bakterien in der Kultur zu Grunde gegangen und ausgelaugt waren.

Auch Bitter[18] arbeitete mit Typhuskulturfiltraten, die er vor der Filtration im Vacuum eingeengt hatte, und erzielte durch intravenöse Injektionen dieses Impfstoffs bei Kaninchen einen nicht unerheblichen Grad von Festigkeit gegen sicher tödliche Dosen des Impfstoffs. Das Serum dieser Kaninchen hob mit dem Impfstoff gemischt dessen Giftwirkung auf, während dem Serum nichtbehandelter Tiere diese Fähigkeit fehlte. Die Möglichkeit, mit solchen ausgelaugten Bakterienleibersubstanzen recht erhebliche Grade von Immunität zu erreichen, haben in neuester Zeit Neisser & Shiga[139] sowohl für den Typhusbacillus als auch für den Shiga-Kruseschen Ruhrbacillus nachgewiesen. Sie schwemmen Agarkulturen in Kochsalzlösung auf, töten die Bakterien durch 1stündiges Erhitzen auf 60° ab und lassen sodann die Aufschwemmung für 2mal 24 Stunden im Brütofen (37°) stehen, darauf filtrieren sie sie durch eine Reichelkerze.

Die mit den Filtraten erzielten Immunisierungseffekte schreiben Neisser & Shiga den im Filtrat enthaltenen »freien Rezeptoren« zu. Sie rühmen von ihrem so gewonnenen Impfstoff, dass Tiere die intravenöse Injektion großer Dosen (bis zu 10 ccm) desselben ohne erhebliche Reaktion vertragen und mit lebhafter Bildung von Agglutininen und bactericiden Substanzen antworten. Bei Kaninchen wollen sie so durch 3 intravenöse Injektionen ein Serum gewonnen haben, das einen Agglutinationstiter von 1:20000 und einen baktericiden Titer von 0,001 hatte.

In gleicher Weise wie Neisser & Shiga ging auch Wassermann[192] vor, nur dehnte er die Extraktion der Bakterien im Brütofen auf 5 Tage

aus, da ihm diese Extraktionsdauer die besten Resultate ergab. Weiterhin engte er aber das Filtrat im Vacuumapparat zur Trockene ein und erhielt so ein Pulver, von dem 0,005 g genügte, um in Wasser gelöst einem Kaninchen intravenös injiziert bei diesem eine kräftige Immunität zu erzeugen. Bei subkutanen Injektionen der Lösungen dieses Pulvers bleiben die starken reaktiven Entzündungserscheinungen aus, welche auf die Injektionen der abgetöteten Bakterienleiber gewöhnlich folgen.

Mit rein dargestellter Typhusbazillenleibersubstanz haben H. Buchner & M. Hahn[27, 81] Tiere immunisiert. Sie pressten nach der von E. Buchner für die Darstellung der Zymase aus Hefezellen angegebenen Methode große Massen von Typhusbazillen, die sie mit Kieselgur und feinem Quarzsande vermengt hatten, unter der hydraulischen Presse bei einem Druck von 400—500 Atmosphären aus und gewannen so den plasmatischen Zellsaft der Typhusbazillen, das Typhoplasmin, in reinem Zustande. Durch subkutane Injektion von 1 ccm Typhoplasmin konnten sie bei Kaninchen ein spezifisch agglutinierendes und baktericides Serum erzeugen.

Bei den Versuchen, die wirksame Substanz der Bakterienleiber in möglichst konzentrierter Form zu gewinnen, sahen Brieger, Kitasato & Wassermann[23], dass Erhitzung der Kultur über 100° die immunisierende Wirkung aufhob. Sie engten daher ihre Typhusbouillonkulturen zunächst bei 37° später bei 80—90° ein, und erzeugten mit absolutem Alkohol einen Niederschlag; letzteren trockneten sie im Exsiccator, lösten ihn wieder in Wasser, fällten nochmals mit absolutem Alkohol und trockneten wieder; sie erhielten so ein feines weißes Pulver, das mikroskopisch massenhafte ausgelaugte Bakterienzellen erkennen ließ und sich in Wasser leicht löste. Kleine, die Versuchstiere nur leicht krank machende Gaben dieser Lösung erzeugten bereits in 24—48 Stunden bei Mäusen und Meerschweinchen einen ganz erheblichen Immunitätsgrad. Auch Neisser & Shiga[139] konnten in ihrem Filtrat durch Alkohol- und Aetherzusatz einen weißen krystallinischen Niederschlag erzeugen, der sich in Wasser wieder löste und im Tierversuch deutlich toxisch wirkte. Weitere Untersuchungen über diese Substanz liegen zur Zeit noch nicht vor.

Pfeiffer & Kolle[150, 151] immunisierten Meerschweinchen, Kaninchen und Ziegen mittelst subkutaner Injektionen von in 0,85 proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmten Typhusagarkulturen, die sie durch Zusatz von Chloroform oder durch 1stündiges Erwärmen auf 56—58° C abgetötet hatten; sie injizierten erst, nachdem sie sich durch Verimpfen einer Oese ihres Impfstoffes in Bouillon von der thatsächlich erfolgten Abtötung der Bakterien überzeugt hatten. Sie erzielten nach längerer Behandlung ihrer Tiere stark baktericide und hoch agglutinierende Sera. Dieudonné[43] empfiehlt zur Gewinnung baktericiden und agglutinierenden Serums die subkutane Injektion abgetöteter Typhusagarkulturen bei Ziegen und Kaninchen. Marx[131] immunisiert Kaninchen durch subkutane Injektionen großer Dosen (5 Kulturen) abgetöteter Typhusbazillen und wiederholt gegebenenfalls die Injektion nach 10 Tagen; er empfiehlt, zur Erzeugung von Typhusimmunserum Hunde zu verwenden, da er bei ihnen höhere Serumwerte erzielte, als bei Kaninchen und Ziegen. Im Berner Seruminstitut (Tavel) werden Typhusimmunsera fabrikationsmäßig von Pferden gewonnen. Der Wert dieser Sera liegt besonders in ihrer hohen Agglutinationskraft (1:20000 und höher).

Schneller und kräftiger als die subkutane Injektion wirkt die intraperitoneale und besonders die intravenöse Applikation der abgetöteten

oder lebenden Typhuskultur. Kolle[111] und Hetsch[86] empfehlen besonders zur Gewinnung hochagglutinierender Sera die intravenösen Injektionen, während sie zur Herstellung baktericider Sera die subkutanen Injektionen vorziehen. Die intravenösen Injektionen bieten den Vorteil, dass man schnell hochagglutinierende Sera erhält, die nur schwach wirksame Nebenagglutinine enthalten.

Verfasser immunisierte nach dem Vorschlage Kolles Kaninchen mittelst dreier in Intervallen von je 5—7 Tagen folgenden intravenösen Injektionen abgetöteter Typhusagarkultur. Die Tiere erhielten bei der 1. Injektion 2 Oesen (à 2 mg), bei der 2. Injektion 4 Oesen, bei der 3. Injektion 6 Oesen oder $^1/_2$ Kultur in 2—5 ccm 0,85 proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmt. 10 Tage nach der 3. Injektion wurden die Tiere entblutet. Der agglutinierende Titer so gewonnener Sera schwankte bei den einzelnen Tieren zwischen 1 : 5000 bis 1 : 20000, der baktericide zwischen 0,005—0,001. Paratyphusbazillen (Typ. B.) agglutinierten diese Sera höchstens bis zur Verdünnung 1 : 100 (makroskopisch nach 2 stündigem Aufenthalt der Reagenzröhrchen im Brütofen beurteilt).

Ziegen eignen sich nach des Verfassers Erfahrungen weder für Cholera noch für Typhus zur Immunisierung mittelst intravenöser Injektionen, da bei dieser Applikationsmethode die Zellgifte dieser Bakterienarten eine außerordentlich starke Wirkung auf den Darm dieser Wiederkäuer ausüben, die zu einer tödlichen reflektorischen Herzparalyse führen kann. Bisweilen sah Verfasser wenige Stunden nach der intravenösen Injektion von Typhusbazillen bei Ziegen Darmblutungen auftreten.

Kirstein[103] immunisierte Kaninchen mit Typhusbazillen, die er getrocknet, dann durch Alkohol abgetötet und nach nochmaligem Trocknen in der Kugelmühle fein zerrieben hatte, er erzielte durch 2 malige intravenöse Injektion von je 2 mg des so gewonnenen Bakterienpulvers in 1 ccm 0,8 proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmt ein Serum vom Agglutinationswert 1 : 1000. Auch ein Extrakt aus diesen zerriebenen Bazillen, welches er dadurch gewann, dass er das Pulver in einer Mischung von reinem Glycerin und 0,8 proz. Kochsalzlösung zu gleichen Teilen 3 Tage lang bei 37° extrahierte und das Extrakt durch Berkefeldfilter filtrierte, erzeugte bei Kaninchen agglutinierende Sera. Die Injektionen wurden von den Tieren reaktionslos vertragen, die Wirkung dieser Injektionen war aber auch schwächer als die des Bakterienpulvers selbst.

W. Hoffmann[89] empfiehlt zur Gewinnung spezifischen Typhusserums, Kaninchen mittelst der zum Nachweise von Pestbazillen empfohlenen kutanen Impfmethode zu immunisieren. Er reibt dabei in die rasierte Bauchhaut der Kaninchen lebende oder abgetötete Typhuskulturen ein, zunächst 3 Kulturen, nach je 5 Tagen größere Dosen. Er erzielte dabei Agglutinationswerte des Serums seiner Versuchstiere von 1 : 2000, Werte, wie er sie in gleicher Stärke mit der intraperitonealen Injektion erzielte, während die intravenöse Injektion entsprechend kleinerer Kulturmengen erheblich höher agglutinierende Sera ergab.

Diese Angaben Hoffmanns sind unter Leitung Kolles von Kasten[101] nachgeprüft und bestätigt worden. Kasten dehnte seine Untersuchungen auch auf die baktericide Wirkung der so gewonnenen Sera aus und fand neben Agglutinationswerten von 1 : 500—1 : 1000 baktericide Wirkung noch bei Verwendung von 0,005—0,002 der Sera.

Besredka[13] immunisierte Tiere mit Typhusbazillen, welche er zunächst durch 1stündiges Erhitzen auf 60° abgetötet, dann in einem hochwirksamen Typhusimmunserum agglutiniert und darauf durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung von dem überschüssigen Immunserum befreit hatte. Die Tiere sollen diese Injektionen gut vertragen und sehr schnell reichliche Mengen von Immunstoffen bilden, die schon 24 Stunden nach der Injektion des Impfstoffs im Blutserum nachgewiesen werden konnten. Der mit dieser Methode erzielte Impfschutz soll von sehr langer Dauer sein.

Bail[6] fand, dass Typhusbazillen, die er aus dem Peritonealexsudat von intraperitoneal infizierten Meerschweinchen gewann, nicht oder nur unvollkommen agglutiniert wurden, eine Eigenschaft, welche die Bakterien bei Weiterzüchtung auf künstlichen Nährböden alsbald wieder verloren. Mit solchen Exsudatbakterien immunisierte Tiere lieferten ihm ein Serum, das stärker agglutinierte, als das Serum von Tieren, die mit gewöhnlichen Bouillonkulturen immunisiert waren, besonders Exsudatbakterien wurden von mit Exsudatbakterien erzeugtem Serum stärker agglutiniert als von gewöhnlichem Immunserum (Serumpräzipitinwirkung? Verfasser).

Lediglich agglutinierende Sera erzielten E. Fränkel & Otto[71] sowie Remlinger an Hunden, denen sie Typhusbazillen per os gaben. Bakterieid wirkten die Sera so behandelter Tiere nur sehr schwach oder gar nicht, im Gegensatz zu der durch intraperitoneale Injektion der Typhusbazillen erzeugten Immunität, bei welcher Fränkel & Otto im Blutserum reichliche baktericide Stoffe fanden.

Brieger[24] stellte einen Impfstoff durch 3mal 24stündiges Extrahieren von Typhuskulturen mit Ammoniumsulfatlösung her, welche durch Zusatz einer Lösung von Ammoniumbikarbonat und Ammoniumkarbonat schwach alkalisch gemacht worden war. Das Extrakt wurde nachher durch Pukallfilter filtriert. Tiere vertrugen Injektionen großer Dosen dieses Impfstoffs ohne wesentliche Reaktion und bildeten, wie Schütze[168] sowie Brieger & Mayer[25] zeigen konnten, große Mengen von Typhusagglutininen, jedoch keine baktericiden Stoffe. Nach Injektion von 20—30 ccm Extrakt zeigte das Serum der behandelten Tiere Agglutinationswerte von 1 : 25000. Nach kurzem Verweilen des Titers auf dieser Höhe sank er jedoch rasch ab und konnte im Gegensatz zur Immunisierung mit abgetöteten Bakterien dann nicht wieder durch neue Injektionen des Impfstoffs hochgetrieben werden. Nach Untersuchungen von Kraus & Joachim[144] hat das mit dem Briegerschen Impfstoff hergestellte Serum auch präzipitierende Wirkung.

Umgekehrt hatten Widal & Nobécourt[189] durch Injektion des Urins von Typhuskranken bei weißen Mäusen und Meerschweinchen wohl geringe Schutzkraft, aber nie agglutinierende Wirkung des Serums erzeugen können.

Joos[27] macht neuerdings darauf aufmerksam, dass die agglutinable (agglutinogene) Substanz der Typhusbazillen aus zwei verschiedenen Körpern sich zusammensetzt, einem thermolabilen Teil, α-Agglutinogen, welcher beim Erwärmen der Typhusbazillen auf 60° und darüber zu Grunde geht, und einem thermostabilen Teil, β-Agglutinogen, welcher höheren Temperaturen widersteht. Das α-Agglutinogen ist der wirksamere Bestandteil und liefert bei der Agglutination die großen lockeren Flocken, während das β-Agglutinogen nur kleine feste Flöckchen bildet. Junge Kulturen sollen fast nur α-Agglutinogen, alte dagegen sehr viel β-Agglutinogen enthalten. Diesen beiden Substanzen

entsprechen im Immunserum das thermostabile α-Agglutinin, das nach neueren Untersuchungen von KRAUS & JOACHIM[144] identisch ist mit dem alkohollöslichen K-Koagulin von PICK, bezw. das thermolabile β-Agglutinin, identisch mit dem alkohol-unlöslichen A-Koagulin PICKS. JOOS empfiehlt deshalb, zur Immunisierung stets möglichst junge Typhuskulturen zu wählen und sie bei 56—58° C abzutöten oder, wo dies nicht mit Sicherheit zu erzielen ist, die Abtötung durch Chloroform, Formol oder Toluol zu bewirken.

Eine Einschränkung erfährt die obige Angabe von Joos durch die Untersuchungen von PALTAUF[144], welcher gerade mit Typhuskulturen, die er durch 1stündiges Erhitzen auf 62° abgetötet hatte, sehr hohe Agglutinationswirkung im Serum seiner Versuchstiere erzielte. Worauf dieser Widerspruch der Ansichten beruht, müssen erst Nachprüfungen der Joosschen Untersuchungen ergeben.

Konservierung von Serum.

Einen schwierigen Punkt für die Anstellung der Agglutination bildete die Erhaltung eines hochwertigen Serums. Sowohl steril wie mit Karbolzusatz konserviertes Serum büßt in verhältnismäßig kurzer Zeit einen mit der Zeit immer größer werdenden Prozentsatz seiner Agglutinationskraft ein. Es beruht dies nach EISENBERG & VOLK[57], WASSERMANN[191] und BAIL[6, 7] auf einem Verlust der zymophoren Gruppe des Agglutinins (siehe über diese Erscheinung das Kapitel: Agglutination).

Um diesem Uebelstande abzuhelfen, hat KOLLE[111] empfohlen, das Serum in einem Vacuumapparat bei einer 37° nicht übersteigenden Temperatur zu trocknen und das Serum in diesem Zustande aufzubewahren. Zur leichteren Handhabung und trocknen Konservierung schmilzt KOLLE abgewogene Quantitäten des Trockenserums (0,2 g = 2 g ursprünglichen Serums) in kleine Glasröhrchen ein. Das so konservierte Serum wird zum Gebrauch zunächst in der 10fachen Menge destillierten Wassers gelöst, um das ursprüngliche Serumvolumen wiederherzustellen; die Lösung geht leicht vor sich und ist in ca. 10—15 Minuten vollendet. Zur weiteren Verdünnung des Serums wird dann 0,85 proz. Kochsalzlösung (zur Agglutination) oder Bouillon (für den PFEIFFERschen Versuch) hinzugefügt.

Von so getrocknetem Choleraserum berichtet KOLLE[111], dass es sich monatelang ohne Veränderung seines Agglutinationstiters gehalten habe. Verfasser hat in dem KOLLEschen Apparat frisch bereitetes Typhusserum, von Kaninchen gewonnen, getrocknet; dasselbe hat heute nach einjähriger Konservierung genau denselben Agglutinationstiter wie in frischem Zustande.

Eine andere Methode der Trockenkonservierung von Serum empfiehlt JACOBSTHAL[91]. Er tropft aus einer Tropfpipette, deren Tropfengröße er genau berechnet hat, je einen Tropfen des zu konservierenden Serums auf einen kleinen Streifen Fließpapier und lässt den Tropfen im Exsiccator bei 37°—65° trocknen. Bei einer Prüfung so behandelten Serums 7 Monate nach der Eintrocknung erwies sich sein Agglutinations- und Präzipitationstiter gleich hoch mit seinem ursprünglichen Wert. Die serumhaltigen Papierstreifen müssen vor Feuchtigkeit und Licht geschützt aufbewahrt werden. Zum Gebrauch bringt JACOBSTHAL einen serumgetränkten Papierstreifen in physiologische Kochsalzlösung, und zwar in eine einem bestimmten Multiplum der Serumtropfen entsprechende Menge. Das Einbringen des Streifens in die Kochsalzlösung muss lang-

sam geschehen, damit sich der Streifen gleichmäßig mit dem Lösungsmittel durchtränkt.

Der Papierstreifen verbleibt zur Lösung des Serums 1½ Stunde in der Kochsalzlösung. Die so bereitete Lösung dient dann zu weiteren Verdünnungen. Als einen Vorzug seiner Methode hebt JACOBSTHAL hervor, dass sein so konserviertes Serum sich sowohl durch ¾ stündiges Erhitzen auf 56° sowie durch schnelles Durchziehen der Papierstreifen durch eine Bunsenflamme sterilisieren lasse, ohne wesentlich an seinem Titer einzubüßen.

Aktive Immunisierung von Menschen, Schutzimpfung.

Nach dem Vorgange von HAFFKINE, welcher im Anschlusse an ähnliche Versuche FERRANS in Indien gegen die Cholera ausgedehnte Schutzimpfungen mittelst Injektion abgetöteter Cholerakultur an Menschen mit Erfolg gemacht hatte, übertrugen PFEIFFER & KOLLE[152] dies Verfahren auch für Typhus auf den Menschen.

Sie stellten ihren Impfstoff in der Weise her, dass sie eine gutgewachsene Schrägagarkultur eines hochvirulenten Typhusstammes in 10 ccm 0,85proz. Kochsalzlösung aufschwemmten (1 ccm der Aufschwemmung enthielt dann ca. 1 Oese Kultur). Die Aufschwemmung wurde für 2 Stunden einer Temperatur von 56° C ausgesetzt, um die Bakterien abzutöten. Die erfolgte Abtötung der Typhusbazillen kontrollierten die Untersucher durch Einsaat einiger Tropfen der Aufschwemmung in Bouillonröhrchen, die für 24 Stunden in den Brütofen kamen. Wenn die Röhrchen steril geblieben waren, so wurde zu der Aufschwemmung 0,5 % Karbol hinzugefügt. Damit war der Impfstoff fertig. Auf die subkutane Injektion von 1 ccm Impfstoff (= 2 mg Typhuskultur) reagierten die Versuchspersonen mit Frösteln, Schwindelgefühl, Unbehagen, lokalem Schmerz an der Injektionsstelle, abendlicher Temperatursteigerung bis 38,5° und unruhigem Schlaf. Nach 2 mal 24 Stunden war ihr Zustand wieder normal.

Der Effekt der Impfung war folgender: Vor der Injektion hatte das Serum der Versuchspersonen gegen Typhusbazillen einen baktericiden Titer von 0,3—0,5, sowie einen Agglutinationstiter von 1 : 10. Am 11. Tage nach der Injektion betrug der baktericide Titer der entsprechenden Sera 0,075—0,01, während die Agglutination noch in den Serumverdünnungen von 1 : 50 bezw. 1 : 500—1 : 1000 erfolgte. PFEIFFER & KOLLE empfehlen ihr Verfahren besonders zur Immunisierung von ins Feld ziehenden Truppen, sowie von besonders gefährdeten Personen, wie Aerzten, Krankenwärtern u. a.

Wie sich KOLLE*) neuerdings überzeugen konnte, kann bei Malariakranken die Injektion des PFEIFFER-KOLLEschen Typhusimpfstoffs insofern unangenehm wirken, als durch sie ein heftiger Fieberanfall ausgelöst werden kann. Man wird deshalb bei der Immunisierung von Leuten, die an Malaria leiden oder gelitten haben, hierauf vorbereitet sein und die Betreffenden zweckmäßig aufmerksam machen müssen.

PFEIFFER & MARX[154] wiesen nach, dass man den Typhusimpfstoff (mit Phenolzusatz) beliebig lange, auch bei höherer Temperatur, auf-

---

*) Verfasser hatte Gelegenheit, den Fall mit zu beobachten.

bewahren kann, ohne dass er seine immunisatorische Kraft einbüßt, doch machten sie die Beobachtung, dass nach Injektionen von längere Zeit konserviertem Impfstoff die Bildung von Agglutininen ausbleibt, während die baktericiden Stoffe in gleicher Weise wie nach der Injektion frisch bereiteten Impfstoffs gebildet werden.

Auch Bassenge & Rimpau[9] hatten gute Erfolge mit der aktiven Immunisierung von Menschen gegen Typhus, sie verwandten jedoch statt der einmaligen Injektion einer großen Dosis öfter wiederholte Injektionen kleinerer Dosen ($^1/_{50}$—$^1/_{20}$ Oese) des Pfeiffer-Kolleschen Impfstoffes. Da sie aber nicht nur zur Immunisierung ihrer Versuchspersonen, sondern auch zur Prüfung der durch die Immunisierung erzielten Agglutinationskraft des Serums ihrer Versuchspersonen nicht hochvirulente Typhusbazillen, sondern, wie sie ausdrücklich hervorheben, einen längere Zeit fortgezüchteten und dadurch in seiner Virulenz abgeschwächten und leicht agglutinablen Typhusstamm verwandten, ferner auch die Bestimmung der baktericiden Kraft der Sera ihrer Versuchspersonen nur gegen die einfach tödliche Kulturdosis oder ein geringes Mehrfaches derselben vornahmen, so ist es schwierig, einen Vergleich zwischen ihren Resultaten und denen von Pfeiffer & Kolle erzielten zu ziehen. Jedenfalls war die bactericide Kraft der Sera ihrer Versuchspersonen bei Prüfung mit einem hochvirulenten Stamm im allgemeinen geringer als diejenige bei den Versuchspersonen von Pfeiffer & Kolle. Auch sie beobachteten bei einer ihrer Versuchspersonen, die in den Tropen Malaria acquiriert hatte, nach der Injektion des Impfstoffs eine außerordentlich heftige Fieberreaktion, die sie als Malariaanfall deuten. Shiga hatte einige Immunisierungsversuche am Menschen mit dem von Neisser und ihm[139] hergestellten Hitzeextrakt aus Typhusbazillen angestellt, welches »freie Rezeptoren« enthalten soll. Auch Shiga will gute Resultate mit seiner Methode gehabt haben; vor allem soll aber die Reaktion des Menschen auf die Injektionen des Extraktes im Vergleich zu der nach Injektion abgetöteter Bazillen folgenden minimal sein.

Unabhängig von Pfeiffer & Kolle und zugleich mit ihnen gelangten auch Wright & Semple[201] zu gleichen Resultaten wie jene Autoren. Zur Herstellung des Impfstoffs verwendet Wright jedoch nicht Agarkulturen, sondern Bouillonkulturen, die er in großen Flaschen 2—3 Wochen lang bei 37° hält. Den Inhalt mehrerer Flaschen mischt er und tötet die Bazillen im Wasserbade bei 60° ab. Ergiebt eine Prüfung der Bouillonkultur ihre völlige Sterilität, so setzt er 0,5% Karbol hinzu. Von diesem Impfstoff spritzt Wright 0,5—1,5 ccm als erste Dosis ein, je nach der Bakteriendichte, die er nach der Durchsichtigkeit des Impfstoffs in dünner Schicht mittelst eines komplizierten Verfahrens abschätzt, und nach der Toxizität, die er im Tierversuch an Meerschweinchen von 250—300 g bestimmt. Wright[205] macht darauf aufmerksam, dass nach Injektion zu großer Dosen seines Imfstoffs, auf welche eine sehr starke Reaktion folgte, die Bildung der Immunsubstanzen ausblieb oder erst spät auftrat, er hält es daher für wichtig, die Injektionen nicht zu groß zu wählen. In jedem Falle empfiehlt er, auf die erste Injektion nach 8—14 Tagen eine zweite folgen zu lassen, um einen recht kräftigen Schutz zu erzeugen.

Wassermann[192] hat neuerdings durch sehr interessante Untersuchungen nachgewiesen, dass es zur Erzeugung hoher Immunitätsgrade nicht darauf ankommt, möglichst virulente Typhusstämme zu verwenden,

sondern vielmehr solche, welche möglichst viele Rezeptoren zu binden imstande sind. Er schlägt deshalb vor, zur Immunisierung solche Stämme zu wählen, welche aus einem Typhusimmunserum (die Sera verschiedener Tierarten verhalten sich hierin gleich) möglichst große Mengen von Immunsubstanzen zu binden und zu entfernen vermögen. Da aber verschiedene Typhusstämme hierin sowie bezüglich des Vermögens, bei der Immunisierung die Bildung der Immunsubstanzen anzuregen, sich verschieden verhalten, so empfiehlt Wassermann zur aktiven Immunisierung nicht einen einzigen, sondern Gemische von verschiedenen Typhusstämmen von guter Rezeptoren bindender Kraft zu verwenden*). Er will zu dem Zwecke Gemische von Kulturfiltraten verschiedener solcher Stämme (über die Gewinnung dieser Filtrate s. o. S. 876f.) zur Trockene eindampfen und das so gewonnene Pulver zur Immunisierung verwenden. Versuche am Menschen hat Wassermann nach dieser Methode noch nicht anstellen können.

Wright[206] schätzt die Dauer der durch seine Schutzimpfung erzeugten Schutzwirkung auf Grund seiner Beobachtungen in Indien, wo seit 1898 die Impfungen bei den englischen Truppen vorgenommen werden, auf mindestens 3 Jahre. Dass sie aber unter Umständen auch schneller wieder verschwinden kann, geht aus einer Beobachtung von Marx[131] hervor, nach welcher ein Laboratoriumsdiener, den Marx selbst immunisiert hatte und dessen Serum 12 Tage nach der Impfung einen baktericiden Titer von 0,025 hatte, 3 Monate später sich mit derselben Typhuskultur, die zur Immunisierung gedient hatte, infizierte und an Typhus erkrankte. Auch Crombie[40] beobachtete eine Erkrankung an Typhus 6 Monate nach der Schutzimpfung. Ein Militärarzt erkrankte, trotzdem sein Blut $^1/_2$ Jahr nach der Schutzimpfung noch Agglutinine enthielt, 14 Tage nachdem dies festgestellt war, an Typhus.

Jedenfalls sprechen die statistischen Zusammenstellungen, welche Wright[202–206] über die Wirkung seiner Impfungen bei den in Indien, Aegypten, Cypern und Südafrika stehenden englischen Truppen giebt, sehr für den hohen Wert der aktiven Typhusimmunisierung. Betrugen doch prozentualiter berechnet unter sonst gleichen äußeren Bedingungen die Zahlen der Typhuserkrankungen bei den Geimpften nur etwa den 3. Teil, die Zahlen der Typhustodesfälle bei ihnen sogar nur den 6. Teil der entsprechenden Zahlen bei den Nichtgeimpften. Uebersichtliche Zusammenstellungen der Resultate von Wright geben Marx[131], Dieudonné[43], Naumann[227] und Wright[238] selbst.

Den wenigen Beobachtern, Elliot & Washburn[218] und Melville[226], welche keine Einwirkung der Schutzimpfung auf die Erkrankungsziffer und den Ablauf der Krankheit beobachtet haben wollen, stehen mit Wright eine große Zahl objektiver Beobachter gegenüber, welche sich in durchaus günstigem Sinne über den Wert der Schutzimpfung äußern.

So sah Tooth[184] bei den Aerzten und dem Pflegepersonal des Portland-Hospitals, dass von 28 Geimpften nur 7 an Typhus erkrankten und niemand starb, während von 13 Nichtgeimpften 9 erkrankten und 1 starb. Unter den Erkrankten des Hospitals betrug die Mortalität bei den Geimpften 7,4%, die der Nichtgeimpften 14%. Im allgemeinen

*) Ebenso empfiehlt Cole[214a] zur Gewinnung gut agglutinierender Sera die Verwendung von gut agglutinierenden d. h. agglutininbindenden Stämmen. In jedem Falle geht aber bei intravenöser, intraperitonealer oder subkutaner Applikation lebender oder durch Hitze abgetöteter Typhusbazillen neben der Bildung von Agglutininen die von baktericiden Substanzen einher.

verlief die Krankheit bei den Geimpften leichter als bei den Nichtgeimpften, eine Beobachtung, die auch Crombie[40] gemacht hat.

In gleicher Weise spricht die Beobachtung von Marsden[130] für den Wert der Schutzimpfungen. Während er vor Einführung der Schutzimpfung bei seinem Pflegepersonal in 5 Jahren 23 Typhusinfektionen beobachtete, kam nach ihrer Einführung in den nächsten 9 Monaten keine einzige Typhuserkrankung unter dem Pflegepersonal mehr vor. Auch Stevenson[181], Boyd[211], Osborn[228] und Cayley[213] berichten über gute Erfolge mit der Schutzimpfung nach Wright.

Auch Tooth und Boyd sprechen sich für die Wiederholung der Impfung aus. Nach Boyd soll die Reaktion nach der zweiten Impfung wesentlich schwächer sein als die nach der ersten Impfung. Allseitig wird übereinstimmend anerkannt, dass die Schutzimpfung mit abgetöteten Typhuskulturen absolut ungefährlich ist.

Verwendung der Erzeugung aktiver Immunität zu therapeutischen Zwecken.

Auch zu therapeutischen Zwecken während des Bestehens einer Typhuserkrankung ist die Erzeugung einer aktiven Immunität versucht worden. So hat Krüger[139], nach Analogie seiner bei Diphtherie angestellten Versuche, einen Impfstoff dadurch erzeugt, dass er durch Aufschwemmungen von Typhusbazillen in physiologischer Kochsalzlösung, die er in Glasröhrchen einschmolz, einen starken elektrischen Strom während 24 Stunden hindurchgehen ließ. Nach Injektion kleiner Mengen dieses Impfstoffs sah er bei Typhuskranken Temperaturabfall und schnelle Heilung eintreten. Aschoff[5] glaubt, dass durch die Behandlung mit dem elektrischen Strom die in den Typhusbazillen enthaltenen Toxine in Toxoïde übergeführt worden seien, und dass so auf eine für den Patienten unschädliche Weise bei ihm die aktive Bildung von Typhusimmunsubstanzen angeregt sei, die dann die Heilung herbeigeführt hätten.

In ähnlicher Weise, aber weniger schonend für den Patienten war 1893 schon E. Fränkel[70] vorgegangen, indem er seinen Typhuskranken kleine Mengen bei 60° abgetöteter Typhusbazillen subkutan injizierte. Er will bei dieser Behandlungsmethode eine günstige Beeinflussung des Fieberverlaufs und des Allgemeinbefindens der Patienten gesehen haben.

Auch Petruschky[147] hat durch Injektion abgetöteter Typhusbazillen versucht, Typhuskranke aktiv zu immunisieren und dadurch den Heilungsprozess zu beschleunigen. Er ging dabei insofern schonender und zielbewusster vor als E. Fränkel, als er bei der ersten Injektion mit den Typhusbazillen gleichzeitig Typhusimmunserum injizierte, in der Absicht, eine Toxinüberlastung des Organismus zu vermeiden. Petruschky will bereits am 4. Tage nach Beginn der Behandlung ein Sinken der Temperatur und in den folgenden 3 Tagen vollkommene oder doch fast vollkommene Entfieberung erzielt haben. Durch Zusatz von Karbol und normalem Serum hat er seinen Impfstoff einige Wochen konservieren können und giebt dieses Präparat unter dem Namen »Typhoïn« an praktische Aerzte ab.

Rumpf[163] hat versucht mittelst Injektionen abgetöteter Pyocyaneuskultur auf nicht spezifischem Wege Typhusimmunität und Heilung Typhuskranker

zu erzielen. Auch er will Erfolg mit seiner Methode gehabt haben. Kraus & Buswell[113] und Presser[231] haben mit dieser Methode keine sicheren Erfolge gehabt. Erwähnt sei auch, dass Cadell[212] in einem hoffnungslosen Typhusfalle von der subkutanen Injektion und Lecreux[224] von der Darreichung von Bierhefe per os günstige Erfolge gesehen haben wollen.

Wenn auch theoretisch manches für die Zweckmässigkeit der soeben beschriebenen Methoden spricht, so haben sie doch bei Nachprüfungen nicht das gehalten, was sie nach den Resultaten, die ihre Entdecker mit ihnen zu haben schienen, versprachen. Infolgedessen hat keine einzige dieser Methoden bisher nennenswerte Anwendung gefunden.

Passive Immunisierung, Serumtherapie.

Auch eine spezifische Beeinflussung der Typhuserkrankung durch eine rationelle Serumtherapie hat wesentliche Erfolge bisher noch nicht gezeitigt.

Die ersten, welche auf diesem Wege vorgingen, waren Chantemesse & Widal[33]. Ihre Versuche mit dem Serum von künstlich gegen Typhusbazillen immunisierten Meerschweinchen schlugen jedoch gänzlich fehl. Das gleiche Schicksal hatten die Versuche von F. Klemperer & Levy[223]. Die ersten Untersuchungen dieser Forscher sind insofern bemerkenswert, als sie die Vorläufer für die jüngst von v. Behring empfohlene Methode der Uebertragung von Immunsubstanzen durch die Milch immuner Tiere darstellen. Klemperer & Levy hatten nämlich anfangs die Idee, durch die Milch von hoch gegen Typhusbazillen immunisierten Ziegen einen günstigen Einfluss auf den Ablauf der Typhuserkrankung erzielen zu können. Der Immunisierungswert der Milch erwies sich aber als zu gering. Auch die später von denselben Forschern versuchte subkutane Injektion von Serum hoch gegen Typhus immunisierter Hunde hatte keine nachweisbare Einwirkung auf den Krankheitsverlauf. Beumer & Peiper[16] empfahlen dann auf Grund günstig ausgefallener Tierversuche ihr »antitoxisches« Hammelserum zur Behandlung des Typhus. Börger[20] hatte jedoch mit diesem Serum keine Erfolge. Gleich geringe oder doch recht zweifelhafte Wirkung sahen Franc Pope[67], Baskett[8], Cooper[215], Bokenham[210] und Cowen[216] von einem angeblich antitoxisch wirkenden, von der Firma Borroughs, Wellcome & Co. bezogenen Typhusserum. Ueber bessere Erfolge berichten Spirig[233] und du Mesnil[133], welche ein vom Berner Seruminstitut (Tavel) bezogenes durch Immunisierung von Pferden gewonnenes Serum verwandten. Sie sahen nach Injektion von 10—40 ccm des Serums staffelförmigen Abfall der Temperatur. Die Seruminjektionen mussten öfter wiederholt werden.

Angeregt durch die Untersuchungen von R. Stern[175] machte Hammerschlag[219] den Versuch, durch Injektion von Typhusrekonvaleszenten-Serum die Typhuserkrankung günstig zu beeinflussen, jedoch ohne Erfolg. Wie er berichten auch v. Jacksch[221], Pollack[157] und Jež[222] über negative Resultate mit dieser Methode; dagegen glauben Weissbecker[237], Walger[234], Walker[235] und Silvestri[232] eine günstige Wirkung des Rekonvaleszentenserums beobachtet zu haben; die wenigen von ihnen so behandelten Fälle lassen jedoch in Anbetracht des wechselvollen Verlaufes der Typhuserkrankung auch eine andere Deutung zu und können zunächst keinen Anspruch auf Beweiskraft machen.

Die geringen Erfolge der eben geschilderten serotherapeutischen Ver-

suche glaubt WASSERMANN[236] durch den Mangel der benutzten Sera an genügendem aktivierenden Komplement erklären zu können. Sein Vorschlag, diesen Mangel durch Zusatz von frischem komplementhaltigem Rinderblut ausgleichen zu können, dürfte jedoch beim Menschen wegen der großen Mengen hierzu nötigen fremdartigen Serums undurchführbar sein (MARX[131]).

PFEIFFER & KOLLE[150] zeigten dann, dass es sich bei allen diesen Versuchen um die Verwendung baktericider Sera handelte und dass solche Sera unter Umständen, anstatt eine Heilung herbeizuführen, im Gegenteil durch rapide Auflösung der Typhusbazillen in dem Körper des Kranken diesen mit den giftigen Leibessubstanzen der Bazillen zu überschwemmen und so den Krankheitszustand zu verschlimmern imstande waren.

Es kam also in erster Linie darauf an, ein antitoxisch wirkendes Serum zu gewinnen, ehe an eine erfolgreiche spezifische Serumbehandlung Typhuskranker gedacht werden konnte.

Dem stand zunächst der Mangel an Methoden entgegen, das Bakterienleibergift der Typhusbazillen rein darzustellen. Aus den Untersuchungen von BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN[23], BITTER[18] sowie PFEIFFER & KOLLE[150] ging hervor, dass Typhuskulturfiltrate entweder gar keine oder doch nur sehr geringe Mengen von Typhustoxinen enthalten. Neuerdings will nun CHANTEMESSE[34] durch Züchtung von Typhusbazillen in einer Milzmazeration, zu der er defibriniertes menschliches Blut hinzugefügt hatte, sowie nachfolgende Filtration der 5—6 Tage alten Kulturen ein Typhustoxin gewonnen haben, von welchem 1 ccm bei intraperitonealer Injektion die tödliche Dosis für 80 g Meerschweinchen darstellt. Durch Behandlung von Pferden mit diesem Toxin will er dann weiterhin ein Serum erzeugt haben[35, 36], das starke kurative Wirkung hat. Von 100 Typhuskranken, die er mit dem Serum behandelte, starben 6; bei den meisten Kranken will er nach den Seruminjektionen schnellen Temperaturabfall bemerkt haben. Neuerdings berichtet CHANTEMESSE[36] über das Resultat seiner Serumtherapie an 507 Typhusfällen. Er hatte auch bei diesen 6 % Mortalität. Besonders günstig sollen durch die Serumbehandlung auf typhöser Basis entstandene eitrige Prozesse beeinflusst worden sein. Bestätigungen dieser Angaben von CHANTEMESSE liegen von anderer Seite bis jetzt nicht vor.

Auch CONRADI[39] will neuerdings auf dem Wege der Autolyse ein hochwirksames Typhustoxin gewonnen haben. Er ging dabei so vor, dass er üppig gewachsene 18stündige Agaroberflächenkulturen in Zentrifugenröhrchen verbrachte, mit $^2/_3$ ihres Volumens 0,85proz. Kochsalzlösung versetzte und nun während 24 bis höchstens 48 Stunden im Brütofen bei 37,5° der Autolyse unterwarf. Darauf filtrierte er durch Berkefeldfilter. Nachdem er sich von der Keimfreiheit des Filtrats überzeugt hatte, engte er es im Vacuumapparat bei 35° C auf $^1/_{10}$—$^1/_{50}$ seines Volumens ein. 0,2 ccm dieses Filtrates genügten, um bei intraperitonealer Injektion Meerschweinchen von 300 g in 24 Stunden zu töten. Zu weiteren Versuchen hat CONRADI sein Autolysat noch nicht verwandt.

Einen ganz eigenartigen Weg, eine spezifische Behandlung des Typhus herbeizuführen, schlug JEŻ[94] ein. Von der WASSERMANNschen Entdeckung, dass als die Bildungstätten der Typhusimmunsubstanzen die blutbildenden Organe anzusehen sind, ausgehend, stellte er sich aus Knochenmark, Milz, Thymus, Hirn und Rückenmark von hoch gegen Typhusbazillen

immunisierten Kaninchen ein Extrakt her; die Organe wurden im Mörser zerrieben, sodann mit einer Mischung von Kochsalz, Alkohol und Wasser vermengt und so für 24 Stunden in den Eisschrank gestellt, alsdann wurde filtriert.

Das Filtrat, eine serumartige, ziemlich klare, rötlichgelbe Flüssigkeit verwandte Jeż zunächst zu Einspritzungen. Nachdem er sich im Tierversuch von der schützenden Kraft des Extraktes überzeugt hatte, wandte er ihn auch bei typhuskranken Menschen an. Hier blieb der erhoffte Erfolg zunächst aus, so lange Jeż das Extrakt dem Patienten subkutan injizierte. Dagegen wirkte das Extrakt angeblich gut bei Darreichung per os. In wenigen Tagen soll die Temperatur zur Norm zurückkehren, der Puls sich verlangsamen und kräftigen und das Sensorium frei werden.

Jeż sieht die Hauptwirkung seines Extraktes in dessen giftbindenden Eigenschaften. Nach den Untersuchungen von Markl[225] dagegen besitzt das Extrakt keine antitoxischen, sondern lediglich bakteriçide Eigenschaften, und zwar in geringerem Grade als das Serum der Tiere, deren Organe zur Erzeugung des Extrakts gedient haben.

Zur Zeit gehören zur Behandlung eines Kranken noch 500—800 ccm Extrakt; da letzteres noch sehr teuer ist (250 ccm kosten 25 Mark), so ist diese Methode der Typhusbehandlung noch sehr kostspielig. Das Extrakt wird im Berner Serum Institut (Prof. Tavel) fabrikationsmäßig hergestellt.

Ganz hervorragende Erfolge will Eichhorst[56] mit diesem Extrakt bei der Behandlung von 12 Schwerkranken gehabt haben. Er hebt besonders die auffallende Einwirkung auf das Allgemeinbefinden, das Sensorium und Fieber hervor. In gleichem Sinne sprechen sich Jeż & Kluck-Kluczycki[95] aus. In einer neueren Arbeit aus der Eichhorstschen Klinik in Zürich berichtet Esslinger[62] über die Wirkung des Jeżschen Extraktes bei 16 schweren Typhusfällen. In 6 von diesen trat die heilende Wirkung des Medikamentes nicht so prompt ein, in einem von ihnen versagte sie ganz. Auch Casardi[30] will gute Erfolge vom Jeżschen Extrakt gesehen haben. Ungünstig äußert sich dagegen Pometta[229—230]. Von 6 mit dem Extrakt behandelten Kranken ließen 3 überhaupt keine Wirkung des Medikamentes erkennen, während es bei den 3 übrigen zweifelhaft blieb, ob der günstige Ausgang der Krankheit auf Rechnung der spezifischen Behandlung zu setzen war. Verfasser hat bei gesunden Typhusbazillenträgern eine Einwirkung des Jeżschen Extraktes auf die Ausscheidung der Typhusbazillen nicht beobachtet, wie er sie allerdings auf Grund theoretischer Erwägungen auch nicht erwartet hatte. Bevor ein endgültiges Urteil über dieses Heilmittel abgegeben werden kann, müssen jedenfalls weitere ausgedehnte Beobachtungen abgewartet werden. Die guten Erfolge, von welchen Eichhorst berichtet, ermuntern immerhin zur weiteren Anwendung dieses auf jeden Fall unschädlichen Mittels bei Typhuskranken.

Litteratur.

[1] Achard, Action agglutinante du lait de femmes atteintes de fièvre typhoide sur le bacille d'Eberth. La sém. méd., 1896, p. 303. — [2] Achard & Bensaude, Sur l'agglutination des divers échantillons des bacilles d'Eberth et des bacilles paratyphiques. Compt. rend. de la soc. de biol., 1896, 21. XI. — [3] Dies., Infections paratyphoidiques. Soc. méd. des hôp., 1896, 27. XI. — [4] Asakawa, Ueber das Wesen der Agglutination und eine neue Methode, die Agglutination schnell zu beobachten (Gefriermethode). Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 45. — [5] Aschoff, L. Ehr-

lichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Ztschr. f. allg. Physiol., 1902, Bd. 1, H. 3. — [6] Bail, Untersuchungen über die Agglutination von Typhusbakterien. Prager med. Woch., 1901, Nr. 7; ders., Fortgesetzte Untersuchungen über die Agglutination von Typhusbakterien. Ebd., Nr. 12. — [7] Ders., Versuche über Typhusagglutinine und Präzipitine. Arch. f. Hyg., 1902, Bd. 42, H. 4. — [8] Baskett, Typhusserum als Heilmittel gegen Typhus. Brit. med. Journ., 21. Febr. 1903. — [9] Bassenge & Rimpau, Beitrag zur aktiven Immunisierung des Menschen gegen Typhus. Festschr. z. 60. Geburtstag v. Robert Koch, Jena 1903. — [10] Beco, Note sur la valeur de l'agglutination par le sérum antityphique expérimental comme moyen de diagnostic entre le bacille d'Eberth et les races coliformes. Centralbl. f. Bakt., 1899, Bd. 26. — [11] Beobachtungen und Untersuchungen über die Ruhr (Dysenterie). Veröffentl. a. d. Gebiete des Mil.-Sanitätsw., 1902, H. 20. — [12] Berghinz, Gazetta degli Ospedali, 1897. — [13] Besredka, De l'immunisation active contre la peste, le choléra et l'infection typhique. Ann. Pasteur, 1902, Déc. — [14] Beumer & Peiper, Bakteriologische Studien über die ätiologische Bedeutung der Typhusbazillen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 1. — [15] Dies., ebd., Bd. 2. — [16] Dies., Ueber die immunisierende und heilende Wirkung antitoxischen Hammelserums gegen das Typhusgift. Ztschr. f. klin. Med., 1895. — [17] Bieberstein, Beiträge zur Serumdiagnostik des Abdominaltyphus. Ztschr. f. Hyg., 1898, Bd. 27, H. 3. — [18] Bitter, Ueber Festigung von Versuchstieren gegen die Toxine der Typhusbazillen. Ebd., 1892, Bd. 12. — [19] Bordet, Les leucocytes et les propriétés actives du sérum. Ann. Pasteur, 1895. — [20] Börger, Zur Behandlung des Typhus abdominalis mit antitoxischem Hammelserum. Deutsche med. Woch., 1896, H. 9. — [21] Bormans, Presse méd., 1898, Nr. 85. — [22] Breuer, Zur Widalschen Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Berl. klin. Woch., 1896, Nr. 47 u. 48. — [23] Brieger, Kitasato & Wassermann, Ueber Immunität und Giftfestigung. Ztschr. f. Hyg., 1892, Bd. 12. — [24] Brieger, Ueber die Darstellung einer spezifisch wirkenden Substanz aus Typhusbakterien. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 27. — [25] L. Brieger & M. Mayer, Weitere Versuche zur Darstellung spezifischer Substanzen aus Bakterien, I. Typhusbazillen. Ebd., 1903, H. 18. — [26] Bruns & Kayser, Ueber die Verwertbarkeit des Agglutinationsphänomens zur klinischen Diagnose und zur Identifizierung von Bakterien der Typhus-Coligruppe (Paratyphus u. s. w.). Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 43. — [27] H. Buchner, Gewinnung von plasmatischen Zellsäften niederer Pilze. Münch. med. Woch., 1897. — [28] Burdach, Der Nachweis von Typhusbazillen am Menschen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 41, H. 2. — [29] Busch, Ueber das Vorkommen der Typhusbazillen im Knochenmark. Ebd., 1898, Bd. 28. — [30] G. Casardi, L'estratto antitifico Jeź in due casi gravissimi di iléo-tifo. Gazetta degli Ospedali e delle cliniche, 1903, Nr. 35. — [31] Castaigne, Transmission par l'allaitement du pouvoir agglutinant typhique de la mère à l'enfant. Soc. de biol., 13. nov. 1897; La sém. méd., 1897, Nr. 54. — [32] A. Castellani, Die Agglutination bei gemischter Infektion. Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40. — [33] Chantemesse & Widal, Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. Ann. Pasteur, 1892, Nov. — [34] Chantemesse, Verhandl. d. 9. internat. Kongr. f. Hyg. u. Demographie, 1898. — [35] Ders., Aus der Pariser med. Gesellsch. Deutsche med. Woch., 1901, Vereinsbeil. Nr. 44. — [36] Ders., Die Serumtherapie des Typhus abdominalis. Presse med., 1902, Nr. 103. — [37] E. Cohn, Ueber die Immunisierung von Typhusbazillen gegen die baktericiden Kräfte des Serums. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 45, H. 1. — [38] Conradi, v. Drigalski & Jürgens, Ueber eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende, durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie. Ebd., 1902, Bd. 42. — [39] Conradi, Ueber lösliche, durch aseptische Autolyse erhaltene Giftstoffe von Ruhr- und Typhusbazillen. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 2. — [40] Crombie, Some statistics regarding the effect of inoculation against typhoid fever in South-Africa. The Lancet, 3. Mai 1902. — [41] Courmont, Journ. de phys. et de pathol. gén., 1902. — [42] Curschmann, Der Unterleibstyphus in Nothnagels spezieller Pathologie und Therapie, Bd. 3. — [43] Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie, Leipzig 1903. — [44] Dombrowski, Ueber die Widalsche Reaktion und deren praktische Bedeutung. Hyg. Rundschau, 1903, Bd. 13, Nr. 5. [45] v. Drigalski & Conradi, Ueber ein Verfahren zum Nachweis der Typhusbazillen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 39. — [46] v. Drigalski, Ueber eine durch Genuss von Pferdefleisch veranlasste Massenvergiftung. Festschr. z. 60. Geburtstag von Robert Koch, Jena 1903. — [47] Ders., Ueber Ergebnisse bei der Bekämpfung des Typhus nach Robert Koch. Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 35, H. 6. — [48] v. Dungern, Die Antikörper, Jena 1902. — [49] Ders., Bindungsverhältnisse bei der Präzipitinreaktion. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34, H. 4. — [50] Durham, Proceedings of the Royal Society, London, XI, vol. 59. — [51] Ders., Note on the diagnostic

value of the serum of typhoid fever patients. The Lancet, 1896, 19. XII. — [52] Ders., On the serumdiagnosis of typhoid fever with especial reference to the bacillus of Gärtner and its allies. Ibid., 1898, 15. I. — [53] Ders., On an epidemie of gastro-enteritis associated with the presence of a variety of the Bacillus enteritidis (Gärtner) and with positive serodiagnostic evidence in vivo and in vitro. Brit. med. journ., 3. IX. 1898. — [54] Eckardt, Widalsche Serumreaktion bei Weilscher Krankheit. Münch. med. Woch., 1902, Nr. 27. — [55] Ehrlich, Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 12. — [56] Eichhorst, Ueber die Diät bei Abdominaltyphus. Therap. Monatsh., 1900. — [57] Eisenberg & Volk, Untersuchungen über die Agglutination. Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40. — [58] v. Eljasz-Radzikowski, Ueber das sogenannte Typhusdiagnosticum. Wiener klin. Woch., 1904, Nr. 10. — [59] Emmerich & Löw, Bakteriolytische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1899, Bd. 31. — [60] Dies., Die künstliche Darstellung der immunisierenden Substanzen (Nucleasen-Immunproteïdin). Ebenda, 1901, Bd. 32, H. 1. — [61] Emmerich, Löw & Korschun, Die bakteriolytische Wirkung der Nukleasen als Ursachen der natürlichen und künstlichen Immunität. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, H. 1. — [62] Esslinger, Behandlung des Abdominaltyphus mit dem Antityphusextrakt von Dr. Jeż. Inaug.-Dissert. Zürich 1901. — [63] F. de Feyfer & H. Kayser, Eine Paratyphusendemie. Münch. med. Woch., 1902. — [64] Ficker, Ueber ein Typhusdiagnostikum. Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 48. — [65] B. Fischer, Zur Epidemiologie des Paratyphus. Festschr. z. 60. Geburtstag von Robert Koch, Jena 1903. — [66] Förster, Quantitative Untersuchungen über die agglutinierende und baktericide Wirkung des Blutserums von Typhuskranken und -rekonvaleszenten. Ztschr. f. Hyg., 1897, Bd. 24, H. 3. — [67] Franc Pope, Four cases of enteric fever treated with antitoxic serum. Brit. med. journ., 30. I. 1897. — [68] C. Fränkel, Ueber den Wert der Widalschen Probe zur Erkennung des Typhus abdominalis. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 2. — [69] C. Fränkel & Sobernheim, Versuche über das Zustandekommen der künstlichen Immunität. Hyg. Rundschau, 1894. — [70] E. Fränkel, Ueber spezifische Behandlung des Abdominaltyphus. Deutsche med. Woch., 1893. — [71] E. Fränkel & Otto, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserums. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 39. — [72] Frosch, Ueber regionäre Typhusimmunität. Festschrift zum 60. Geburtstag von Robert Koch, Jena 1903. — [73] Gilbert & Fournier, Contribution à l'étude de la psittacose. Bull. de l'acad. de méd., 1896, 20. X. — [74] Gruber, Ueber aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus. Wiener klin. Woch., 1896, Nr. 11/12. — [75] Ders., Ueber aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus. Verhand. des Kongr. f. inn. Med. in Wiesbaden, 1896. — [76] Gruber & Durham, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und Typhusbacillus. Münch. med. Woch., 1896, Nr. 13. — [77] Grünbaum, Preliminary note on the use of the agglutinative action of human serum for the diagnosis of enteric fever. The Lancet, 1896, vol. 2, Nr. 12, 19. IX. — [78] Ders., Blood and the identification of bacterial species. Science progress, 1897, vol. 1, Nr. 5. — [79] Ders., Ueber den Gebrauch der agglutinierenden Wirkung von menschlichem Serum für die Diagnose des Abdominaltyphus. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 13. — [80] Haedke, Die Diagnose des Abdominaltyphus und Widals serum-diagnostisches Verfahren. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 2. — [81] M. Hahn, Immunisierungs- und Heilungsversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Woch., 1897. — [82] Hamburger, Ueber spezifische Virulenzsteigerungen in vitro. Wien. klin. Woch., 1903, Nr. 4. — [83] Haushalter, Bericht über die Serumdiagnose bei Kindern. III. franz. Kongr. f. inn. Med., Presse méd., 1896, Nr. 80. — [84] Heim, Blut, Körperzellen und Bakterien. Münch. med. Woch., 1901, Nr. 18. — [85] Ders., Ueber die Wirkung von Blut und Körperzellen auf Bakterien. Festschr. d. Univ. Erlangen z. Feier d. 80. Geburtstags d. Prinzreg. v. Bayern, Leipzig 1901. — [86] Hetsch, Ueber die Differenzierung der wichtigsten Infektionserreger gegenüber ihnen nahestehenden Bakterien. Klin. Jahrb., 1904. — [87] Hetsch & Lentz, Beitrag zur Frage nach der Spezifizität der im Serum des normalen und choleraimmunisierten Pferdes enthaltenen Agglutinine. Festschr. z. 60. Geburtstag v. Robert Koch, Jena 1903. — [88] Hoffmann, Zur Frage des Paratyphus mit besonderer Berücksichtigung der bei ihm fehlenden Widalschen Reaktion. Hyg. Rundschau, 1902, Nr. 17. — [89] Ders., Ueber das Auftreten von Agglutininen nach kutaner Infektion. Ebd., 1903, Nr. 3. — [90] Hünermann, Bakteriologische Befunde bei einer Typhusepidemie. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 40. — [91] Erwin Jacobsthal, Ueber trockne Konservierung agglutinierender und präzipitierender Sera. Arch. f. Hyg., Bd. 48, H. 3. — [92] Mauro Jatta, Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination des Typhusbacillus und der

Mikroorganismen der Coligruppe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900, Bd. 33, H. 2. — [93] Jehle, Ueber die Agglutinationskraft und den Bakterienbefund in Föten typhuskranker Mütter. Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 20. — [94] Jeź, Ueber Typhusbehandlung mit einem Antityphusextrakt. Ebd., 1899, Nr. 8. — [95] Jeź & Kluk-Kluczycki, Zur Therapie des Abdominaltyphus mit Jeź Antityphusextrakt. Ebd., 1901, Nr. 4. — [96] Joos, Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination, I. und II. Teil. Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 36 und 1902, Bd. 40. — [97] Ders., Untersuchungen über die verschiedenen Agglutinine des Typhusserums. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, H. 10. — [98] Jurewitsch, Ueber den vererbten und intrauterinen Uebergang der agglutinierenden Eigenschaften des Blutes und die Bildung der Agglutinine im Körper der Embryonen. Ebd., 1903. Bd. 33, H. 2. — [99] G. Jürgens, Beobachtungen über die Widalsche Reaktion und die Mitagglutination der Typhoidbazillen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 43. — [100] Kasel & Mann, Beiträge z. Lehre d. Gruber-Widalschen Serumdiagnose des Unterleibstyphus. Münch. med. Woch., 1899, Nr. 18. — [101] Kasten, Ueber die Bildung von spezifischen Antikörpern nach kutaner Infektion. Deutsche med. Woch., 1903, H. 36. — [102] Kayser, Die Gruber-Widalsche Probe bei Mischinfektion durch Typhusbazillen und Staphylokokken. Arch. f. Hyg., 1903, Bd. 48, H. 4. — [103] Kirstein, Ueber Beeinflussung der Agglutinierbarkeit von Bakterien, insbesondere von Typhusbazillen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 46. — [104] Kisskalt, Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität. Ebd., 1903, Bd. 45, H. 1. — [105] Klimoff, Zur Frage der Immunstoffe des Organismus. Ebd., 1901, Bd. 37, H. 1. — [106] Klinger, Beitrag zum v. Drigalski-Conradischen Verfahren des Typhusbazillennachweises und zur Identifizierung typhusverdächtiger Bazillen durch die Agglutinationsprobe. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32, Nr. 7. — [107] R. Koch, Die Bekämpfung des Typhus. Veröffentl. a. d. Geb. d. Mil.-Sanitätsw., 1903, H. 21. — [108] Köhler, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrb., 1901, Bd. 8, H. 1. — [109] Ders., Die Widalsche Reaktion bei Gelbsucht. Münch. med. Woch., 1903, H. 32. — [110] Kolle, Zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 9. — [111] Ders., Ueber den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., 1903, Bd. 11. — [112] Korte, Ein Beitrag zur Kenntnis des Paratyphus. Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 44. — [113] Kraus & Buswell, Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetöteten Pyocyaneuskulturen. Wiener klin. Woch., 1894. — [114] Kraus, Ueber spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten in Cholera-, Typhus- und Pestbazillenkulturen, erzeugt durch homologes Serum. Ebd., 1897, Nr. 31. — [115] Ders., Ueber die diagnostische Verwertbarkeit der spezifischen Niederschläge. Ebd., 1901. — [116] S. Krüger, Ueber die chemische Wirkung der Elektrolyse auf toxische und immunisierende Bakteriensubstanzen. Deutsche med. Woch., 1895, Nr. 21. — [117] Kühnau, Ueber die Serodiagnostik beim Abdominaltyphus. Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 19. — [118] Kurth, Ueber typhusähnliche durch einen bisher nicht beschriebenen Bacillus Bacillus bremensis febris gastricae) bedingte Erkrankungen. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 30 u. 31. — [119] Landouzy & Griffon, Transmission par l'allaitement du pouvoir agglutinant typhique de la mère à l'enfant. Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 6. XI. 1897. — [120] Lentz & Tietz, Eine Anreicherungsmethode für Typhus- und Paratyphusbazillen. Münch. med. Woch., 1903, Nr. 49. — [121] Levy, Ein Beitrag zur Immunisierung mit Typhusbazillen und Typhusimmunität. Wiener klin. Woch., 1897, Nr. 33. — [122] Levy & Giessler, Untersuchungen über Typhusserum. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 50 u. Nr. 51. — [123] E. Levy & P. Levy, Ueber das Hämolysin des Typhusbacillus. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30, H. 10. — [124] Lichtheim, Sitzungsbericht des Vereins der wissenschaftlichen Heilkunde in Königsberg in Pr. v. 26. X. 1896. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 32. — [125] C. Liebermeister, Diagnose und Prognose des Abdominaltyphus in v. Leyden und F. Klemperer, Die deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts, Bd. 2. — [126] Lipschütz, Ueber die bakteriologische Diagnose des Typhus abdominalis mit Hilfe des v. Drigalski-Conradischen Nährbodens und der Agglutination. Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 35, H. 6. — [127] Löffler & Abel, Ueber die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute typhus- und coliimmuner Tiere. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 19. — [128] Löwit, Ueber Niederschlagsbildung bei der Agglutination. Ebd., 1903, Bd. 34, H. 2/3. — [129] Mahrt, Ueber den Uebergang der Typhusagglutinine von der Mutter auf das Kind. Centralbl. f. Stoffw. u. Verd.-Krankh., 1901, H. 1. — [130] Marsden, Brit. med. journ., 1901. — [131] Marx, Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten, Kapitel Typhus. Bibl. v. Coler, Berlin 1902. — [132] du Mesnil de Rochemond, Ueber die Gruber-Widalsche Serumdiagnostik bei Typhus abdominalis. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 5. — [133] du Mesnil, Ueber die Heilserumbehandlung des Typhus abdominalis Ebd., 1902, Nr. 29. — [134] Metsch-

NIKOFF. Ann. Pasteur, 1895. — [135] Ders., Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena 1902. — [136] MEUNIER. Sém. méd., 1897. — [137] MEYER. Ueber das Fickersche Typhusdiagnosticum. Berl. klin. Woch., 1904. Nr. 7. — [138] P. TH. MÜLLER. Ueber die Immunisierung des Typhusbacillus gegen spez. Agglutinine. Münch. med. Woch., 1903, Nr. 2. — [139] NEISSER & SHIGA, Ueber freie Rezeptoren von Typhus- und Dysenteriebazillen und über das Dysenterietoxin. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 4. — [140] NEISSER & WECHSBERG, Ueber die Wirkungsart baktericider Sera. Münch. med. Woch., 1901, Nr. 13. — [141] NICOLLE & TRENEL, Recherches sur le phénomène de l'agglutination. Ann. Pasteur, 1902, Nr. 8. — [142] DE NOBELE, Le séro-diagnostic dans les affections gastro-intestinales d'origine alimentaire. Ann. de la soc. méd. Gand, 1899. Ders., 2. Mémoire, ibid., 1901, cit. n. van Ermengem. Die pathogenen Fleischvergiftungen, dies. Handb., Bd. 2. — [143] VAN OORDT, Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 13. — [144] PALTAUF, Ueber Agglutination und Präzipitation. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 50. — [145] PETRUSCHKY, Bacillus faecalis alcaligenes. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 19. — [146] Ders., Ueber die pathogene Wirkung des Typhusbacillus auf Tiere und die Verleihung des Impfschutzes gegen dieselbe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, 1902. — [147] Ders., Spezifische Behandlung des Abdominaltyphus. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 12. — [148] R. PFEIFFER, Ein neues Grundgesetz der Immunität. Ebd., 1896, Nr. 7 u. 8. — [149] R. PFEIFFER & KOLLE, Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20. — [150] Dies., Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbazillen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1896, Bd. 21. — [151] Dies., Zur Differentialdiagnose der Typhusbazillen vermittelst Serums der gegen Typhus immunisierten Tiere. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 12. — [152] Dies., Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. Ebd., Nr. 46. — [153] PFEIFFER & MARX, Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1898, Bd. 27. — [154] Dies., Ueber Schutzimpfungen gegen Cholera und Typhus mit konserviertem Impfstoff. Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 31. — [155] E. PFUHL, Eine Vereinfachung des Verfahrens zur Serodiagnostik des Typhus. Centralbl. f. Bakt., 1897, Bd. 21, H. 2. — [156] F. PICK, Ueber die Widalsche Serumdiagnose des Typhus abdominalis unter Berücksichtigung der Trockenmethode. Wiener klin. Woch., 1897, Nr. 4. — [157] G. POLLACK, Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit Blutserum von Typhusrekonvaleszenten. Ztschr. f. Heilk., 1896, XVII. — [158] POSSELT & v. SAGASSER, Ueber Beeinflussung der Agglutinine durch spezifische Absorptionen nebst Bemerkungen über den Wert der Serodiagnostik bei Typhus und Dysenterie. Wiener klin. Woch., 1903. — [159] PRÖSCHER, Zur Anstellung der Widalschen Reaktion. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, H. 9. — [160] REMLINGER, Contribution expérimentale à l'étude de la transmission héréditaire de l'immunité contre le bacille d'Eberth et du pouvoir agglutinant. Ann. Pasteur, 1899, t. 13, Nr. 2. — [161] RÉNON, Nécessité d'examiner les cultures avant l'addition de sérum. Sem. méd., 1897. — [162] RODET, Sur la rélation entre l'agglutinabilité et l'aplitude à provoquer la formation d'agglutinine. Compt. rend. de la soc. de biol., 1902, 15. II. — [163] RUMPF, Die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetöteten Kulturen des Bacillus pyocyaneus. Deutsche med. Woch., 1893. — [164] SACQUÉPÉE, Veränderlichkeit der Agglutinierbarkeit des Typhusbacillus. Ann. Pasteur, April 1901. — [165] H. SCHOTTMÜLLER, Ueber eine das Bild des Typhus bietende Erkrankung, hervorgerufen durch typhusähnliche Bazillen. Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 32. — [166] Ders., Weitere Mitteilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bazillen (Paratyphus). Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1901, Bd. 36, H. 3. — [167] SCHUHMACHER, Beitrag zur Frage des Ueberganges der im Serum gesunder und typhuskranker Wöchnerinnen enthaltenen Agglutinine auf den kindlichen Organismus. Ebd., 1901, Bd. 37. — [168] SCHÜTZE, Ueber die spezifische Wirkung einer aus Typhusbakterien gewonnenen Substanz im tierischen Organismus. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 27. — [169] SHIGA, Ueber aktive Immunisierung von Menschen gegen den Typhusbacillus. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 4. — [170] SINIEW, Serodiagnostik des Typhus nach Widal, Medizinskoje Obozrenie, 1897, Nr. 22. — [171] SION & NEGEL, Ueber eine von einem atypischen Colibacillus veranlasste typhusähnliche Hausepidemie hydrischen Ursprungs. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32, H. 7—10. — [172] SKLOWER, Beiträge zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. Inaug.-Diss., Leipzig 1897. — [173] STÄUBLI, Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung der Typhusagglutinine. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, H. 5. — [174] Ders., Zur Frage des Ueberganges der Typhusagglutinine von der Mutter auf den Fötus. Ebd., H. 6. — [175] R. STERN, Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus. Deutsche med. Woch., 1892, Nr. 37. — [176] Ders., Ueber die Wirkung des menschlichen Blutserums auf

die experimentelle Typhusinfektion. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1894, Bd. 16. — [177] Ders., Diagnostische Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus. Centralbl. f. innere Med., 1896, Nr. 49. — [178] Ders., Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 11 u. 12. — [179] Ders., Ueber den Wert der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus. Ebd., 1903, H. 30 31. — [180] R. Stern & W. Korte, Ueber den Nachweis der baktericiden Reaktion im Blutserum der Typhuskranken. Ebd., 1904, Nr. 10. — [181] Stevenson, The prophylactic treatment of enteric fever by inoculation. The Dublin Journ. of med. science, 1902, XII. [182] Thiercelin & Lenoble, Action agglutinante du lait d'une typhique sur les cultures du bacille d'Eberth. Presse med., 1895. — [183] Tooth, Sitzungsbericht der Clinical Society in London vom 8. u. 22. März 1901. Deutsche med. Woch., 1901, Vereinsbeil. Nr. 17. — [184] Totsuka, Studien über Bacterium coli. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 45, H. 1. — [185] Trommsdorf, Ueber Gewöhnung von Bakterien an Alexine. Arch. f. Hyg., Bd. 39. — [186] Troussaint, La réaktion de Widal et le prognostic de la fièvre typhoide. Compt. rend. de la soc. de biol., 1903, t. 55, Nr. 3. — [187] Volk & de Waele, Ueber Hemmungserscheinungen bei frischen Immunsera. Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 49. — [188] Walker, Ueber die bakteriolytischen Wirkungen der Typhus- und Choleraimmunsera unter aëroben und anaëroben Verhältnissen. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 29, H. 10. — [189] Ders., Immunisation against Immunserum. Journ. of Pathol. and Bakt., 1902, vol. 8, Nr. 1. — [190] A. Wassermann, Weitere Mitteilungen über Seitenkettenimmunität. Berl. klin. Woch., 1898. — [191] Ders., Ueber Agglutinine und Präzipitine. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, 1902, Bd. 42. — [192] Ders., Experimentelle Beiträge zur Frage der aktiven Immunisierung des Menschen. Festschrift zum 60. Geburtstag von Robert Koch, Jena 1903. — [193] Weeney, Agglutinability of different races of the typhoid bacillus. Brit. med. journ., 1899. — [194] Weinberg, Quelques facts de serodiagnostik de la fièvre typhoide. La presse méd., 1896, Nr. 104. — [195] Widal, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 1896, 26. VI. — [196] Ders., A propos du sérodiagnostic. Compt. rend. des séances de la soc. biol., 1897, 30. I. — [197] Ders., Compt. rend. du Congr. internat. de méd. à Moskow, 1899, T. 3. — [198] Widal & Nobécourt, Compt. rend. de la soc. de biol., 1896. — [199] Widal & Sicard, ebd., 1896, 28. XI. — [200] Dies., Transmission de la substance agglutinante typhique par l'allaitement. La sem. méd., 1897. — [201] Wright & Semple, Remarks of vaccination against typhoid fever. Brit. med. journ., 1897, 30. Jan. — [202] Wright & Leishmann, Remarks on the results, which habe been obtained by the antityphoid inoculations and on the methods which habe been employed in the preparation of vaccine. Ebd., 1900. — [203] Wright, On the results which habe been obtained by the antityphoid inoculations. The Lancet, 1900, vol. 1. — Ders., A note on the results obtained by the antityphoid inoculations in the beleagured garrison in Ladysmith. Ibid., vol. 2. — [204] Ders., Note on the results obtained by the antityphoid inoculations in Egypt and Cyprus during the year 1900. Ibid., 1901, vol. 1. — [205] Ders., Sitzungsber. d. Med. Soc. v. 28. Okt. 1901. Deutsche med. Woch., 1901, Vereinsbeil., Nr. 43. — [206] Ders., The Lancet, 1903. — [207] Zängerle, Agglutinierende Fähigkeit des Blutes bei einem gesunden Kinde einer typhuskranken Mutter. Münch. med. Woch., 1900, H. 26. — [208] Zupnik, Widalsche Serumreaktion bei Weilscher Krankheit. Ebd., 1903, Nr. 31. — [209] Zupnik & Posner, Typhus und Paratyphus. Prager med. Woch., 1903. — [210] Bokenham, The serumtherapy of typhoid fever. Brit. med. journ., 1898. vol. 1. — [211] Boyd, The Edinburgh hospital in South-Afrika and its work. Scot. med. and surg. journ., 1901. — [212] Cadell, A case of typhoid fever treated by the injection of pure ferments. Brit. med. journ., 1897, vol. 2. — [213] Cayley, A note on the value of inoculation against enteric fever. Ibid., 1901, Nr. 2089. — [214a] Cole, Ueber die Agglutination verschiedener Typhusstämme. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 46, H. 3. — [214b] Ders., Experimenteller Beitrag zur Typhusimmunität. Ebd. — [215] Cooper, Severe case of typhoid fever, in which antitoxin was succesfully employed. Brit. med. journ., 1897, vol. 1. — [216] Cowen, Antityphoidserum in the treatment of enteric fever. The Lancet, 1899, vol. 2. — [217] Deutsch, Ann. Pasteur, 1901. — [218] Elliot & Washburn, Abdominaltyphus in Südafrika. Sitzungsber. d. med. Soc., 28. Okt. 1901. — [219] Hammerschlag, Ein Beitrag zur Serumtherapie. Deutsche med. Woch., 1893, Nr. 30. — [220] Hippius, Wratsch (russisch) 1901. — [221] v. Jacksch, Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit Blutserum von Typhusrekonvaleszenten. Verh. d. 13. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1895. — [222] Jeź, Ueber die antitoxische und therapeutische Wirkung des menschlichen Blutes nach überstandenem Abdominaltyphus. Wien. med. Woch., 1898, Nr. 19. — [223] F. Klemperer & Levy, Ueber Typhusheilserum.

Berl. klin. Woch., 1895. — [224] Lecreux, Observation de fièvre typhoide grave, hypothermique et ataxique, traitée par les lotions froides et la levure de bière. Journ. des prat., 1903, Nr. 1. — [225] Markl, Experimentelle Untersuchungen über das Antityphusextrakt Jež'. Wien. klin. Woch., 1902, Nr. 3. — [226] Melville, Report on 295 cases of enteric fever: general hospital: Tin town. Ladysmith. Brit. med. journ., 1901, vol. 1. — [227] Naumann, Die spezifische Typhusbehandlung. Ztschr. f. diät. u. physik. Therapie, 1903, Bd. 7, H. 1. — [228] Osborn, Hospital arrangements in the South-African war. The Lancet, 1900, vol. 1. — [229] Pometta, Zur Behandlung d. Abdominaltyphus mit dem Antityphusextrakt von Jež. Wien. med. Woch., 1901, Nr. 28. — [230] Ders., Bemerkungen zur Behandlung des Abdominaltyphus mit dem Antityphusextrakt von Jež. Correspondenzbl f. Schweiz. Aerzte, 1901, Nr. 23 u. Wien. med. Woch., 1901, Nr. 46. — [231] Presser, Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit Injektionen von Kulturflüssigkeiten von Bac. typhi und Bac. pyocyaneus. Ztschr. f. Heilk., 1885, Bd. 16. — [232] Silvestri, Sieroterapie in due casi di tifo. Gazz. d. osped., 1898. — [233] Spirig, Ein Fall von Abdominaltyphus mit Typhusserum behandelt. Crrspdbl. f. Schweiz. Aerzte, 1898, Nr. 13. — [234] Walger, Beitrag zur Behandlung d. Abdominaltyphus mit menschlichem Rekonvaleszentenserum. Centralbl. f. inn. Med., 1898, Nr. 37. — [235] E. W. Walker, On the production and specific treatment of typhoid infektion in animals. The journ. of path. and bact., vol. 7, Nr. 4. — [236] A. Wassermann, Ueber neue Versuche auf dem Gebiete der Serumtherapie. Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 18. — [237] Weissbecker, Heilserum gegen Typhus, Scharlach, Pneumonie. Ztschr. f. klin. Med., 1897, Bd. 32, H. 1 u. 2. — [238] Wright, Med. Rec., 1904.

XVII.

Immunität bei Ruhr.

Von

Dr. Otto Lentz

in Berlin, z. Z. Idar a. d. Nahe.

Einleitung.

Als SHIGA[26, 27] im Jahre 1898 in Japan und KRUSE[14] zwei Jahre nach ihm in Deutschland den Mikroben entdeckten, welchen wir nach dem heutigen Stande der Wissenschaft als den Erreger der verbreitetsten Form der epidemischen Ruhr ansehen, waren unsere Kenntnisse über die bei den verschiedensten Infektionskrankheiten in dem kranken und genesenden Körper auftretenden Immunitätserscheinungen durch eine große Zahl von Arbeiten, welche sich an die grundlegenden Untersuchungen der KOCHschen und PASTEURschen Schule anschlossen, bereits so erheblich gefördert worden, dass es nicht wundernehmen konnte, dass die bei Diphtherie, Tetanus, Cholera, Typhus, Pest und anderen Krankheiten gemachten Erfahrungen bei dem Studium des neuentdeckten Mikroben sofort weitestgehende Anwendung fanden. Sprach doch vieles dafür, dass auch bei der epidemischen Ruhr die primäre Erkrankung im Körper des von ihr Genesenen, abgesehen von Rezidiven, einen Grad von Immunität hinterlasse. PFEIFFER & KOLLE, GRUBER & DURHAM, WIDAL u. a. hatten im Blutserum des infizierten Individuums das Auftreten von baktericiden und agglutinierenden Substanzen, welche ihre spezifische Wirkung wesentlich nur gegenüber dem infizierenden Bakterium entfalten, nachgewiesen und in ihnen den leicht nachweisbaren Ausdruck der durch die erfolgte Infektion im Organismus hervorgerufenen Immunitätsreaktion erkannt. Zugleich aber erblickten sie in dieser eigenartigen spezifischen Wirkung des Kranken- und Immunserums auch ein beweisendes Moment für die ätiologische Bedeutung des durch solches Serum spezifisch beeinflussten Mikroorganismus. So war es natürlich, dass schon die ersten Untersucher, welche sich mit diesem neuentdeckten Krankheitserreger beschäftigten, auf den Nachweis solcher Substanzen in dem Blute der an der Krankheit Leidenden oder von ihr Genesenen ihr Hauptaugenmerk richteten, um durch diesen Nachweis zugleich Anhaltspunkte für die ätiologische Bedeutung der in den Stühlen der Kranken nachgewiesenen Bazillen für die epidemische Ruhr zu gewinnen.

Agglutinationswirkung des Immunserums.

In der That gelang es auch Shiga[26, 27, 28] und Kruse[14, 15] nachzuweisen, dass das Blutserum vieler der von ihnen untersuchten Kranken den von ihnen entdeckten Bacillus noch in oft recht hohen Verdünnungen zur Agglutination zu bringen vermochte, während das Blutserum von Gesunden oder an anderen Krankheiten Leidenden diese Fähigkeit nicht besaß. Allerdings war die Agglutinationsreaktion auch bei Leichtkranken sowie bei schweren, infausten Fällen zuweilen nur schwach oder gar nicht vorhanden[28]. Da sie jedoch bei allen Kranken mit deutlich ausgeprägten Symptomen fast regelmäßig vom siebenten Tage der Krankheit ab, sowie bei Ruhrrekonvaleszenten meist vorhanden war, zögerten Shiga und Kruse nicht, sie als einen Beweis für die ätiologische Bedeutung des neuen Mikroorganismus zu deuten.

Ihre Angaben bezüglich der Agglutinationsreaktion des Krankenserums gegenüber den in den Dejektionen der Dysenteriekranken gefundenen, mit dem Shiga-Kruseschen Bacillus identischen Mikroben wurden weiterhin von Pfuhl, v. Drigalski und Schmiedicke[35] während der Döberitzer Epidemie, von Vedder & Duval[33, 34] an Kranken aus verschiedenen Epidemieen, die sie in Nordamerika beobachteten, von Müller[20] in Steiermark, Dörr[5] im Militärlager in Bruck a. L., Rosenthal[24] in Moskau, Conradi[2] in Metz und Vaillard & Dopter[32] in Südfrankreich bestätigt.

Da die Agglutinationsreaktion im Blutserum der Ruhrkranken verhältnismäßig spät auftritt und höhere Werte erst in der Rekonvaleszenz erreicht (Shiga[28], Pfuhl[35], Conradi[2]), so hat sie für die Diagnose der überdies gewöhnlich mit ganz charakteristischen Erscheinungen einsetzenden Krankheit nicht die hohe Bedeutung wie die Widalsche Reaktion für die Frühdiagnose des Typhus. Dazu kommt, dass auf der Höhe der Krankheit in der Regel die Sicherstellung der Diagnose durch den Nachweis des Krankheitserregers in den typischen blutig-schleimigen Dejektionen leicht gelingt, so dass wir hier eines Hilfsmittels für den indirekten Nachweis des Infektionserregers entbehren können. Dagegen kann letzterer von Bedeutung sein, wenn es sich darum handelt, in einem zweifelhaften Falle bei einem Rekonvaleszenten festzustellen, ob es sich bei der abgelaufenen Krankheit um epidemische durch Bazillen hervorgerufene Dysenterie gehandelt hat.

Nach Kruse[15] ist die Serumreaktion bei der Ruhr beweisend, wenn sie noch in einer Serumverdünnung von 1 : 50 eintritt, während Pfuhl[35] geneigt ist, bereits die in der Serumverdünnung 1 : 30 binnen einer Stunde eintretende Agglutination als beweisend anzusehen, weil er mit dem Serum von Gesunden oder an anderen Krankheiten Leidenden niemals in stärkeren Verdünnungen als 1 : 20 Agglutination der Ruhrbazillen erzielte. Da er aber ebenso wie Graf[35] und Bischof[35] fand, dass verschiedene Stämme des Ruhrbacillus teils leichter, teils schwerer agglutinabel waren, so spricht er sich dahin aus, dass eine Agglutination der Ruhrbazillen in der Verdünnung 1 : 50 eines Rekonvaleszentenserums unter allen Umständen für die Diagnose Ruhr beweisend sei. Beobachtungen über stärkere Mitagglutination des Shiga-Kruseschen Bacillus durch das Serum an anderen Krankheiten Leidender sind bisher nicht mitgeteilt worden. Auch Jürgens[13], welcher in Westpreußen eine Ruhrepidemie beobachtete, als deren Erreger er den dem Shiga-Kruseschen

Bacillus nahestehenden FLEXNERschen Bacillus feststellen konnte, hebt ausdrücklich hervor, dass das Serum seiner Patienten den SHIGA-KRUSEschen Bacillus unbeeinflusst ließ. Dieselbe Beobachtung machten DEYCKE & RESCHAD EFFENDI[39] in Konstantinopel an dem Serum von Ruhrkranken, bei denen sie teils den FLEXNERschen, teils den von DEYCKE beschriebenen Bacillus[3] fanden.

Umgekehrt konnten aber SCHMIEDICKE[35], sowie MARTINI & LENTZ[18] feststellen, dass das Serum von Ruhrrekonvaleszenten sowohl gewisse Coliarten als auch eine ganze Reihe dem SHIGA-KRUSEschen Bacillus ähnlicher Stäbchen oft ebenso stark oder noch etwas höher als den SHIGA-KRUSEschen Mikroben agglutinierten. Auf diesen Umstand ist auch die irrige Annahme von SHIGA[28], KRUSE[15], FLEXNER[9] und FOULERTON[10] zurückzuführen, dass die von SHIGA, KRUSE, FLEXNER und STRONG gefundenen Stäbchen untereinander identisch seien, ein Irrtum, zu dem sie dadurch verführt wurden, dass sie Rekonvaleszentenserum zum Nachweis der Identität dieser kulturell sehr ähnlichen Bakterien verwandten. Vielleicht findet in einer ähnlichen irrtümlichen Deutung der Wirkung von Rekonvaleszentenseris die neuerdings von DUVAL & BASSETT[8] gemachte Mitteilung ihre Erklärung, dass ein von ihnen bei Sommerdiarrhöe der Kinder gefundenes Stäbchen mit dem SHIGAschen und FLEXNERschen Bacillus identisch sei. MARTINI & LENTZ[18] warnen deshalb davor, Rekonvaleszentenserum zur Identifizierung der Ruhrbazillen zu verwenden.

Wie im Serum der Ruhrkranken und -rekonvaleszenten treten auch im Blute von künstlich mit Ruhrbazillen immunisierten Tieren Agglutinine auf und lassen sich hier leicht nachweisen. Leider ist es nur sehr schwierig, Tiere auf einen hohen Immunitätsgrad zu bringen, weil die Ruhrbazillen ein außerordentlich stark wirkendes Gift produzieren, das die kleineren Laboratoriumstiere schon in geringen Dosen tötet und auch bei größeren leicht Marasmus erzeugt. TH. MÜLLER[20] und DOMBROWSKI[4] brachten durch subkutane Injektionen abgetöteter Bazillen Kaninchen im besten Falle auf einen Agglutinationstiter von 1 : 250, DÖRR[5] auf 1 : 400. Das Serum von Hammeln, welche KRUSE[15] in gleicher Weise immunisierte, agglutinierte Ruhrbazillen noch in der Verdünnung 1 : 1000; MARTINI & LENTZ[18] erzielten bei einer Ziege einen Agglutinationswert des Serums von 1 : 500, das bei diesem Tier später von LENTZ bis auf 1 : 2000 gesteigert werden konnte[17]. Ein von SHIGA[31] hergestelltes Pferdeimmunserum agglutinierte Ruhrbazillen in der Verdünnung 1 : 1600, während GAY[11] ebenfalls bei Pferden Agglutinationswerte von 1 : 5000 erzielt haben will.

Die Agglutinationswirkung von derartigem hochwertigen künstlichen Immunserum ist das beste Hilfsmittel für die Identifizierung des SHIGA-KRUSEschen Bacillus und seine Differenzierung von anderen ihm morphologisch und kulturell nahestehenden Mikroben[18, 17, 12, 5]. Zwar tritt, wie aus den Untersuchungen von POSSELT & V. SAGASSER[23] hervorgeht, auch bei der Immunisierung mit Ruhrbazillen im Blute der Versuchstiere neben der erheblichen Bildung des (den Ruhrbacillus stark beeinflussenden) Hauptagglutinins auch eine Steigerung der Menge der (auf andere Bakterienarten einwirkenden) Nebenagglutinine ein. Die Produktion dieser letzteren ist jedoch, wie auch Verfasser bestätigen kann[17], nur gering und macht sich auch nach lange Zeit fortgesetztem Immunisierungsprozess niemals störend bemerkbar.

SHIGA[31] stellte in einem agglutinierenden Immunserum, das 2 Jahre lang mit Karbol versetzt aufbewahrt worden war, ein Sinken des Agglu-

tinationstiters fest, der dadurch bedingt war, dass, im Sinne EHRLICHS ausgedrückt, ein Teil des Agglutinins durch Verlust der zymophoren Gruppe in Proagglutinoïd (syn. Agglutinoïd EISENBERG und VOLK, Agglutinophor BAIL) übergegangen war. Die gleiche Umwandlung des Agglutinins konnte SHIGA auch durch Erwärmen auf 65° C, längeres Belichten oder Behandeln des Serums mit Chloroform bewirken.

Zur Konservierung von agglutinierendem Ruhrserum kann Verfasser das Trocknen in einem Vacuumapparat empfehlen. Von ihm in dem Serumtrockenapparat des Instituts für Infektionskrankheiten*) getrocknetes und dann in braune Glasröhrchen eingeschmolzenes Ruhrziegenserum hat bis jetzt ein Jahr lang seinen Agglutinationswert unverändert erhalten.

Betreffend die Ausführung der Agglutination der Ruhrbazillen ist zu bemerken, dass die Agglutination im hängenden Tropfen und ihre Beurteilung mittelst der mikroskopischen Betrachtung mehr noch als beim Typhusbacillus und Choleravibrio geeignet sind, zu Trugschlüssen zu verleiten, weil die Ruhrbazillen und die ihnen verwandten Mikroorganismen große Neigung haben, in kleinen Häufchen zusammenzuklumpen. Für die Agglutination der Ruhrbazillen im hängenden Tropfen ist auch die Beobachtung PFUHLS[35] von Wichtigkeit, dass bei Einsaat zu großer Bakterienmengen die Agglutination ausbleiben kann. PFUHL[35] empfiehlt weiterhin eine andere Methode der Agglutination, bei der er die Serumverdünnungen in Blockschälchen mit den gleichen Mengen Bazillenkultur versetzt und die Präparate nach einstündigem Aufenthalt im Brutschrank mit schwacher Vergrößerung unter dem Mikroskop betrachtet. CONRADI[2] mischt in Uhrschälchen gleiche Teile der Serumverdünnung und einer Aufschwemmung einer Agarkultur von Ruhrbazillen in Kochsalzlösung und betrachtet nach 20 Minuten. MARTINI & LENTZ[18] empfehlen die Agglutination im Reagenzglase und ihre makroskopische Beurteilung. Sie schwemmen 1 Oese (= 2 mg) 20stündiger Agarkultur in 1 ccm der mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Serumverdünnung auf, verbringen die Röhrchen für 20—24 Stunden in den Brütschrank und untersuchen sie nach kurzem, kräftigem Schütteln. Letzteres ist notwendig, da auch verwandte Bakterien Neigung zum Zusammenballen haben und so Agglutination vortäuschen können. Durch das Schütteln werden derartig zusammengeklumpte Bakterien aber wieder gleichmäßig verteilt, während echte Agglutinationshäufchen nicht zerstört werden. Auch DÖRR[5] und HETSCH[12] empfehlen diese Methode der Agglutinationsprüfung. Kontrollen mit normalem Serum derselben Tierart, von der das agglutinierende Serum stammt, sowie mit der zur Verdünnung des Serums dienenden 0,85proz. Kochsalzlösung sind in jedem Falle unerlässlich.

Die von PFUHL und CONRADI empfohlene Untersuchung der Präparate nach 1 bezw. $^1/_2$stündigem Aufenthalt im Brütofen ist nicht empfehlenswert, da alsdann der Agglutinationsprozess noch nicht abgelaufen ist, besonders, wenn die Präparate während der Zeit in vollständiger Ruhe sich befunden haben. Der Prozess wird nämlich dadurch erheblich beschleunigt, dass man die Bakterien-Serum-Aufschwemmung sei es im hängenden Tropfen oder im Schälchen, sei es im Reagenzglase, in leichte

---

*) Beschrieben bei KOLLE, Ueber den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., 1903.

pendelnde Bewegung versetzt; man kann dann, wenn die Bildung kleinster Häufchen einmal begonnen hat, das schnelle Wachsen der Flöckchen sehr deutlich wahrnehmen.

Baktericide Stoffe.

Normale Sera besitzen gegenüber dem Ruhrbacillus nur geringe baktericide Wirkung bei Mischung von Serum und Kultur in vitro. Normales Menschenserum erwies sich KRUSE[16] gegenüber virulenter Ruhrbazillenkultur als wirkungslos, dagegen wurden abgeschwächte Kulturen durch dasselbe Serum zur Auflösung gebracht. Auch GAY[11] fand die baktericide Kraft normalen Menschenserums gegenüber virulenter Dysenteriekultur sehr schwach. SHIGA[31] prüfte die baktericide Kraft normalen Menschen-, Pferde-, Rinder-, Hunde-, Meerschweinchen-, Kaninchen-, Ziegen- und Hammelserums. Nur die beiden letztgenannten Serumarten waren imstande in Mengen von 0,3 bei 3stündiger Einwirkung $^1/_{500}$ mg Ruhrbazillenagarkultur abzutöten.

Der Nachweis baktericider Kräfte im Ruhrimmunserum ist sowohl SHIGA als auch KRUSE gelungen. SHIGA[31] stellte die Versuche nach dem Vorbilde von NEISSER & WECHSBERG im Reagenzglase an, derart, dass er inaktives Pferdeimmunserum, dem er aktives normales Serum des Menschen und verschiedener Tierarten zugesetzt hatte, mit Ruhrbazillen versetzte und nach 3stündiger Einwirkung des Serums mit dieser Aufschwemmung Kulturen anlegte. Er konnte dabei konstatieren, dass in den mit normalem aktiven Pferde- und Menschenserum versetzten Röhrchen die Ruhrbazillen abgetötet waren.

KRUSE[16] impfte Ruhrbazillen in einen hängenden Tropfen von Blutserum gesunder Menschen, dem er auf etwa tausend Teile ein Teil seines von immunisierten Pferden oder Eseln gewonnenen Ruhrserums hinzugefügt hatte, welch letzteres vorher durch Erwärmen auf 55° inaktiviert worden war; er konnte dann unter dem Mikroskop verfolgen, wie die Ruhrbazillen in wenigen Stunden ihre Form veränderten, aufquollen, sich auflösten und schließlich mit Zurücklassung spärlicher körniger Reste ganz verschwanden. Das den Versuchen der beiden Forscher Gemeinsame ist der wichtige Nachweis, dass das durch Immunisierung mit Ruhrbazillen beim Pferde gewonnene baktericide Immunserum im normalen Menschenblute passende Komplemente findet.

Eine sehr energische Auflösung der Ruhrbazillen konnte Verfasser beobachten, wenn er Meerschweinchen, die er sehr vorsichtig durch subkutane Injektionen kleiner abgetöteter Bakterienmengen gegen Ruhr immunisiert hatte, lebende Ruhrbazillen intraperitoneal injizierte. Die Bakterien quollen auf und lösten sich in Granula auf. Nach 3 bis 4 Stunden waren keine unveränderten Bazillen mehr im Peritonealexsudat zu sehen.

Dagegen ist es bisher nicht gelungen, das Phanömen der Auflösung der Ruhrbazillen zu beobachten, bei Verwendung nicht vorbehandelter Tiere und gleichzeitiger Injektion von Kultur und Immunserum. Jedoch fand KRUSE[16] bei Anstellung des PFEIFFERschen Versuches mit seinem Pferdeimmunserum, dass die Bazillen einige Stunden nach der Einspritzung aus dem Peritonealexsudat derjenigen Versuchstiere, welche weiterhin am Leben blieben, verschwunden waren. Sein Serum schützte dabei die Meerschweinchen noch in Mengen von $^1/_{80000}$ g gegen eine Dosis Ruhrbazillen, welche das Kontrolltier in 20 Stunden tötete.

Es besteht sonach die Möglichkeit, auch die baktericiden Kräfte genügend hochwertiger künstlicher Immunsera zur Differentialdiagnose der Ruhrbazillen im PFEIFFERschen Versuch zu verwerten. Ausschlaggebend wird hierbei wie beim Typhusbacillus weniger die Beobachtung der Auflösung der Ruhrbazillen als vielmehr der Ausgang des Versuchs, das Ueberleben bezw. der Tod der Versuchstiere und das Verschwinden der Bazillen aus dem Peritoneum sein. Doch dürfte wegen der großen Giftigkeit der Ruhrbazillen die PFEIFFERsche Versuchsanordnung keine praktische Bedeutung haben.

Antitoxine.

Ob im Ruhrimmunserum auch Antitoxine enthalten und wirksam sind, ist heute noch nicht entschieden. Wenn man die ausgesprochene Giftigkeit der Ruhrbazillen und ihrer Kulturfiltrate die noch zu besprechenden Heilerfolge, die mit solchem Serum erzielt worden sind, sowie die von SHIGA[30] mit der Simultanmethode erzielten günstigen Immunisierungsresultate berücksichtigt, so ist die Möglichkeit jedenfalls nicht von der Hand zu weisen, dass in dem Ruhrimmunserum auch Antitoxine vorhanden und wirksam sind. Während es CONRADI[1] nicht gelang, in bakterienfreien Filtraten von Dysenteriebouillonkulturen giftige Substanzen nachzuweisen, konnte er aus den Dysenteriebazillen ein sehr wirksames Toxin extrahieren, wenn er ihre in Kochsalzlösung aufgeschwemmten Agarkulturen für 2×24 Stunden bei 37° der Autolyse unterwarf, die Aufschwemmungen dann filtrierte und das Filtrat auf $^1/_{10}$—$^1/_{50}$ seines Volums im Vacuum einengte. Zu einem ähnlichen Resultat gelangten NEISSER und SHIGA[21] dadurch, dass sie in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Dysenterieagarkulturen bei 60° C abtöteten, sodann während 2×24 bei 37° aufbewahrten und darauf durch Reichelkerzen filtrierten.

ROSENTHAL[25] gelang es in bakterienfreien Filtraten 30 Tage alter Dysenteriekulturen in MARTINscher Bouillon, TODD[38] in ebensolchen Filtraten von Kulturen in stark alkalischer Bouillon stark toxische Wirkung nachzuweisen. ROSENTHAL konnte in der Toxinlösung mittels Alkohol einen krystallinischen Niederschlag erzeugen, welcher in Wasser gelöst stark toxisch wirkte. Diese beiden Forscher konnten mittels ihrer Toxine Tiere gegen Dysenteriebazillen immunisieren. Das Serum von Tieren, die ROSENTHAL mittelst Ruhrkultur immunisiert hatte, paralysierte hierbei die Wirkung des Toxins, während umgekehrt das Serum der mittelst des Toxins behandelten Tiere gegen die Injektion der Bakterien schützte.

Wesen der Ruhrimmunität.

Ueber das eigentliche Wesen der Ruhrimmunität sind wir noch ebenso im unklaren, wie über das Wesen der Immunität bei anderen Infektionskrankheiten. Auch aus dem Serum ruhrimmuner Tiere verschwinden die uns als Maßstab der Immunität dienenden Immunsubstanzen verhältnismäßig rasch, ohne dass damit die Immunität erlischt; in dem Vorhandensein dieser Immunsubstanzen kann also nicht das eigentliche Wesen der Immunität erblickt werden. Dagegen hat Verfasser bei der Immunisierung einer Ziege gegen Ruhr eine Beobachtung gemacht, welche gleich den im Kapitel Typhusimmunität erwähnten Beobachtungen

von v. DUNGERN[6, 7] und COLE*) dafür zu sprechen scheint, dass durch den Immunisierungsprozess die die Immunsubstanzen produzierenden Organe in einen dauernden Zustand erhöhter Empfindlichkeit versetzt werden, demzufolge sie nunmehr in den Stand gesetzt sind, auf einen verhältnismäßig kleinen Reiz einer neuen Infektion mit einer kräftigen Produktion der Immunsubstanzen zu antworten (siehe oben, KOLLE, Aktive Immunität).

Bei der Immunisierung der Ziege mussten nämlich öfter größere Pausen eingeschaltet werden, um dem Tier Zeit zur Erholung zu gönnen. Gleichzeitig erwies es sich als notwendig, mit den Injektionsdosen ständig herunterzugehen, weil das Tier auf die größeren Dosen mit außerordentlich hohem Fieber und starken Gewichtsverlusten reagierte. Während jener Pausen ging der Agglutinationstiter des Serums dieser Ziege häufig auf 1 : 100 herab, es genügte dann schon die intravenöse Injektion von $\frac{1}{2}$ abgetöteten Agarkultur der Ruhrbazillen, um das Serum wieder auf seinen vor Beginn der Pause beobachteten Agglutinationstiter zu bringen, ja letzterer hob sich so allmählich noch von 1 : 500 bis 1 : 2000, während im Beginn der Behandlung die intravenöse Injektion von 8 ganzen lebenden Agarkulturen den Agglutinationstiter des Serums nur von 1 : 300 auf 1 : 500 hatte steigern können.

Aktive Immunisierung.

Während es leicht gelingt, Tiere gegen die Erreger der Cholera, des Typhus, der Pest u. a. zu immunisieren, bereitet der passiven Immunisierung unserer gebräuchlichsten Versuchstiere gegen den Erreger der Dysenterie die große Toxizität seiner Kulturen nicht unerhebliche Schwierigkeiten. Ganz ungeeignet hierzu sind Kaninchen, da sie ganz besonders empfindlich gegen das Gift des Ruhrbacillus sind. TH. MÜLLER[20] und DOMBROWSKI[4] brachten, wie erwähnt, durch subkutane Injektionen abgetöteter Bazillen Kaninchen im besten Falle auf einen Agglutinationstiter ihres Serums von 1 : 250, DÖRR[5] auf 1 : 400. Leichter schon, aber auch noch unter großen Verlusten an Tieren gelingt es, Meerschweinchen gegen den Dysenteriebacillus zu immunisieren. Verfasser gelang es durch sehr vorsichtig gesteigerte subkutane Injektionen abgetöteter Ruhrbazillen (bei einer Anfangsdosis von 2 Normalösen Kultur) Meerschweinchen so weit zu immunisieren, dass sie die intraperitoneale Injektion der 6fachen tödlichen Dosis (2 Oesen) lebender Kultur vertrugen. Sehr häufig beobachtete Verfasser nach der Injektion bei seinen Versuchstieren Eiterungen an den Injektionsstellen; der Eiter war meist steril. KRUSE[15] immunisierte Hammel durch subkutane Injektionen abgetöteter Ruhrbazillen und gewann so ein agglutinierendes Serum vom Titer 1 : 1000. Die bakteriolytische und schützende Wirkung dieses Serums war sehr gering. MARTINI & LENTZ[18] behandelten eine Ziege mit anfangs subkutanen, später intravenösen Injektionen anfänglich abgetöteter und danach lebender Ruhrkulturen, sie konnten sich dabei von der weit kräftigeren Wirkung der intravenösen gegenüber den subkutanen Injektionen überzeugen. Das Tier ertrug, als der Agglutinationstiter seines Blutserums den Wert 1 : 500 erreicht hatte, die intravenöse Injektion von 12 Agarkulturen lebender Ruhrbazillen und 14 Tage später die subkutane In-

*) Cit. nach mündlicher Mitteilung von Herrn Prof. WASSERMANN.

jektion von 48 abgetöteten Kulturen. Ein wesentliches Steigen des Agglutinationstiters wurde nach Injektion dieser gewaltigen Kulturmassen nicht bemerkt. Letzteres trat jedoch, wie erwähnt, ein, als nach einer mehrmonatlichen Pause, die durch Krankheit des Tieres bedingt war, die Injektionen mit kleinen Dosen (1/2 abgetöteten Kultur intravenös in großen Intervallen von 1—2 Monaten fortgesetzt wurden. Trotz aller Vorsicht trat aber auch bei diesem Tiere ein allmählich zunehmender Marasmus ein, in welchem die Ziege zu Grunde ging. Auch das Serum dieser Ziege wirkte nur sehr wenig bakteriolytisch und erst die große Dosis von 0,5 desselben schützte im PFEIFFERschen Versuch Meerschweinchen gegen eine Oese (entsprechend der 3fach tödlichen Dosis) lebender Kultur.

Besser eignen sich nach SHIGA[28], KRUSE[16], GAY[11] und MASON[19] zur aktiven Immunisierung Esel und Pferde, die die intravenöse Injektion großer Kulturmengen vertragen.

GABRITSCHEWSKI[36] immunisierte Pferde in der Weise, dass er auf mehrere subkutane Injektionen von steigenden Dosen des von ROSENTHAL[25] dargestellten löslichen Ruhrtoxins ebensolche Injektionen kleiner, allmählich steigender Dosen lebender Dysenteriekultur folgen liess. Nach mehrfachem Wechseln zwischen Toxin und Kultur vertrugen die Pferde recht erhebliche Dosen von beiden und gaben 3—4 Monate nach Beginn der Immunisierung ein Serum, das gut agglutinierte und stark antitoxisch sowie bakterícid wirkte.

SHIGA[30] empfiehlt ferner zur Immunisierung kleinerer Tiere die Anwendung der Simultanmethode. Er verreibt abgetötete Ruhrkultur im Mörser, mischt Immunserum hinzu und spritzt dieses Gemenge den Tieren subkutan ein. 4 Tage später spritzt er dann den Tieren die gleiche Menge abgetöteter Ruhrkultur jedoch ohne Serumzusatz ein. Seine Versuchstiere ertrugen alsdann die Injektion der 3fach tödlichen Menge lebender Bazillenkultur. Der Vorzug dieser Methode soll darin bestehen, dass die Injektionen der so hergestellten Impfstoffes besser vertragen und die nach der Injektion von abgetöteten Ruhrbazillen beobachteten schweren Reaktionszustände vermieden werden.

GAY[11] versetzte Aufschwemmungen von lebenden Ruhragarkulturen mit 0,5 % Trikresol und impfte mit diesem Impfstoff Pferde. Er erzielte mit 3—4 subkutanen Injektionen ein gut agglutinierendes Serum. Nach länger (4—5 Monate) fortgesetzter Immunisierung der Pferde zeigte ihr Serum auch präventive und kurative Wirkung. Tötete er die Bakterien vor dem Zusatze des Trikresols ab, so war die Wirkung des Impfstoffes erheblich schwächer als nach Zusatz des Trikresols zu den lebenden Kulturen.

Aktive Immunisierung des Menschen (Schutzimpfung).

Der aktiven Immunisierung des Menschen stellen sich gleichfalls infolge der großen Giftigkeit der Ruhrkulturen nicht unerhebliche Schwierigkeiten entgegen. Es bilden sich an der Injektionsstelle nach Einspritzung abgetöteter Kultur starke Infiltrate (SHIGA[28] und KRUSE[15]) und bisweilen Eiterung (SHIGA[28]), während die gleichzeitig einsetzenden und mehrere Tage anhaltenden Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Kopfschmerz und allgemeines Krankheitsgefühl einen recht unangenehmen und tagelang andauernden Krankheitszustand bedingen. In größerem Maßstabe sind aktive Immunisierungen an Menschen bisher

nur von SHIGA[30] vorgenommen worden und zwar mit Hilfe der Simultanmethode, bei welcher die der Injektion folgende Reaktion nur gering ist.

In den Jahren 1898—1900 hat SHIGA auf diese Weise 10000 Japaner in Gegenden, in denen die Ruhr epidemisch wütete, behandelt. Der erzielte Impfschutz war bezüglich der Morbidität kein besonders großer, denn auch die so behandelten Personen erkrankten an Ruhr in gleicher Weise wie nicht geimpfte, jedoch will SHIGA bei seinen Schutzgeimpften eine erhebliche Herabsetzung der Mortalität (in manchen Gegenden von 30—40% der Erkrankten auf 0%) konstatiert haben. Da aber auch dieser immerhin als günstig zu bezeichnende Einfluss der Schutzimpfung nicht lange vorhält, schlägt SHIGA selbst vor, sich bei der Ruhr mit der passiven Immunisierung zu begnügen.

Passive Immunität, Serumbehandlung.

Praktisch angewandt hat die Serumtherapie bei der Ruhr zuerst SHIGA[28, 32]. Er hat während einer schweren Ruhrepidemie in Japan, bei welcher ca. 22% aller Kranken starben, im Institut für Infektionskrankheiten in Tokio etwa 200 Ruhrkranke rein medikamentös, und daneben ohne besondere Auswahl 300 Patienten mittels Injektionen von Ruhrserum behandelt, das er von hoch gegen Ruhrbazillen immunisierten Pferden gewonnen hatte. Von diesem Serum schützten wenige Milligramm Meerschweinchen gegen die 5fach tödliche Dosis lebender Ruhrbazillen. Bei den mit Ruhrbazillen behandelten Patienten betrug die Mortalität procentualiter berechnet nur ein Drittel derjenigen der rein medikamentös behandelten Ruhrkranken. Die Krankheitsdauer wurde durch die Serumbehandlung bei den in Heilung übergehenden Fällen erheblich verkürzt, von 40 Tagen auf 25 Tage herabgesetzt, während bei den letal endenden Fällen der tödliche Ausgang deutlich verzögert wurde.

Auch KRUSE[16] hat das Serum hoch gegen den Ruhrbacillus immunisierter Esel und Pferde zu therapeutischen Zwecken benutzt. Von diesem Serum schützte $^1/_{80}$ mg Meerschweinchen gegen die einfach tödliche Dosis Ruhrkultur. KRUSE berichtet, dass er mit den Seruminjektionen bei seinen Kranken die Mortalität von 11 auf 8%, oder, wenn er 3 letal verlaufene Fälle ausschaltet, die von vornherein aussichtslos waren, auf 5% herabgedrückt habe. KRUSE giebt aber selbst zu, dass die Zahl der von ihm spezifisch Behandelten noch zu gering sei, um ein abschließendes Urteil über den Wert seines Serums zu gestatten.

Als einen direkten Ausdruck der Serumwirkung glaubt SHIGA wie auch KRUSE die außerordentlich schnelle Abnahme der Zahl der Stuhlgänge bei ihren mit Immunserum behandelten Patienten ansehen zu dürfen, eine Beobachtung, die sie bei rein medikamentös behandelten Kranken nie gemacht haben.

ROSENTHAL[37] hat mit dem von GABRITSCHEWSKI[36] hergestellten Ruhrserum 157 Dysenteriekranke behandelt und von ihnen nur 4,5% verloren, während von rein medikamentös behandelten Kranken 10—11 % starben. Die therapeutische Dosis des Serums betrug 20 ccm, nur in schweren Fällen wurde die 2—3fache Dosis verwandt. Konnte die Serumbehandlung in den ersten 3 Tagen der Erkrankung eingeleitet werden, so soll Heilung bisweilen schon nach 1—2 Tagen eingetreten sein.

Sind die mit der Serumtherapie bei der Ruhr erzielten Erfolge noch nicht bedeutend, so berechtigt das bisher Erreichte doch zu der Hoffnung, dass sie bei weiterer Ausbildung wertvolle Dienste bei der Behandlung Ruhrkranker leisten wird.

Anhang.

Nach den Untersuchungen von GAY[11], PARK & CAREY[22], besonders aber nach den neueren Forschungen von MORGENROTH[40], JÜRGENS[13] sowie DEYCKE & RESCHAD EFFENDI[39] gewinnt es immer mehr an Wahrscheinlichkeit, dass auch der von FLEXNER[9] auf den Philippinen gefundene und als Erreger der Ruhr angesprochene Bacillus als selbstständiger Krankheitserreger neben dem SHIGA-KRUSEschen Ruhrbacillus auf der Erde weit verbreitet und imstande ist, Ruhrepidemieen hervorzurufen. Außer auf den Philippinen und in Amerika ist er nunmehr auch bei Ruhrkranken in China (MORGENROTH), Westpreußen (JÜRGENS) und in Konstantinopel (DEYCKE & RESCHAD EFFENDI) gefunden worden. An den beiden letzten Fundorten konnte mit größtmöglicher Sicherheit die etwa gleichzeitige Anwesenheit des SHIGA-KRUSEschen Bacillus ausgeschlossen werden. Außer dem Misslingen des kulturellen Nachweises dieses letzteren Mikroben sprach hierfür auch die ganz eindeutige Agglutinationsreaktion des Kranken- und Rekonvaleszentenserums, welches den FLEXNERschen Bacillus in z. T. noch recht hohen Verdünnungen zur Agglutination brachte, während es den SHIGA-KRUSEschen Bacillus auch in starken Konzentrationen unbeeinflusst ließ. JÜRGENS und DEYCKE konnten bei dieser Gelegenheit die Angaben von MARTINI & LENTZ[18] über die Differenzierung dieser beiden verschiedenen Bakterienarten mittels hochwertigen künstlichen Immunserums bestätigen.

Es erübrigt noch zu erwähnen, dass GAY Pferde mittels Injektionen von FLEXNER-Kulturen, die er durch Trikresol-Zusatz abgetötet hatte, hoch immunisiert und ihr Serum zu therapeutischen Zwecken, angeblich mit gutem Erfolge, verwandt hat.

Litteratur.

[1] CONRADI, Ueber lösliche, durch aseptische Autolyse erhaltene Giftstoffe von Ruhr- und Typhusbazillen. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 2. — [2] Ders., Ueber eine Kontaktepidemie von Ruhr in der Umgegend von Metz. Festschr. z. 60. Geburtstage von Robert Koch. Jena 1903. — [3] DEYCKE, Zur Aetiologie der Dysenterie. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 1. — [4] DOMBROWSKI, Zur Biologie der Ruhrbazillen. Arch. f. Hyg., Bd. 47, H. 3. — [5] DÖRR, Beitrag zum Studium des Dysenteriebacillus. Centralbl. f. Bakt. Bd. 34, H. 5. — [6] v. DUNGERN, Die Antikörper. Jena 1903. — [7] Ders., Bindungsverhältnisse bei der Präzipitinreaktion. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34, H. 4. — [8] DUVAL & BASSETT, The etiology of the summer diarrheas of infants. Ebd., 1902, Bd. 33, H. 1. — [9] FLEXNER, A comparative study of dysenteric bacilli. Ebd., 1901, Bd. 30, H. 12. — [10] FOULERTON, The etiological significance of Bacillus dysenteriae (Flexner) as tested by the agglutinative reaction with the serum of patients suffering from dysenteric symptoms. Ebd., 1902, Bd. 31, H. 5. — [11] GAY, Vaccination and Serum Therapy against the bacillus of Dysentery. Pennsylvania med. bull., 1902. — [12] HETSCH, Ueber die Differenzierung der wichtigsten Infektionserreger gegenüber ihnen nahestehenden Bakterien. Klin. Jahrbuch, 1904. — [13] JÜRGENS, Zur Aetiologie der Ruhr. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 46. — [14] KRUSE, Ueber die Ruhr als Volkskrankheit und ihren Erreger. Ebd., 1900, Nr. 40. — [15] Ders., Weitere Untersuchungen über die Ruhr und die Ruhrbazillen. Ebd., 1901, Nr. 23 u. 24. — [16] Ders., Die Blutserumtherapie bei der Dysenterie. Ebd., 1903, Nr. 1 u. 3. — [17] LENTZ, Weitere Beiträge zur Differenzierung des Shiga-Kruseschen und des Flexnerschen Bacillus. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 43, H. 3. — [18] MARTINI & LENTZ, Die Differenzierung

der Ruhrbazillen mittelst der Agglutination. Ebd., 1902, Bd. 41, H. 2. — [19] MASON, Bacillary dysentery (Shiga). Journ. of the amer. med. assoc., 1903. — [20] MÜLLER, Ueber den bakteriologischen Befund bei einer Dysenterieepidemie in Südsteiermark. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, H. 12. — [21] NEISSER & SHIGA, Ueber freie Rezeptoren von Typhus- und Dysenteriebazillen und über das Dysenterietoxin. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 4. — [22] PARK & CAREY, The presence of the Shiga variety of dysentery bacilli in an extensive epidemic of dysentery with notes upon the serums reaction obtained. Journ. of med. research, 1903, Nr. 3. — [23] POSSELT & V. SAGASSER, Ueber Beeinflussung der Agglutinine durch spezifische Absorption, nebst Bemerkungen über den Wert der Serodiagnostik bei Typhus und Dysenterie. Wiener klin. Woch., 1903, H. 24. — [24] ROSENTHAL, Zur Aetiologie der Dysenterie. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 6. — [25] Ders., Das Dysenterietoxin (auf natürlichem Wege gewonnen). Ebd., 1904, Nr. 7. — [26] SHIGA, Ueber den Erreger der Dysenterie in Japan (vorl. Mitteilung). Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 23, H. 14. — [27] Ders., Ueber den Dysenteriebacillus (Bacillus dysenteriae). Ebd., 1898, Bd. 24, H. 22—24. — [28] Ders., Studien über die epidemische Dysenterie in Japan unter besonderer Berücksichtigung des Bacillus dysenteriae. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 43—45. — [29] Ders., Ueber die Priorität der Entdeckung des Ruhrbacillus und der Serumtherapie bei der Dysenterie. Ebd., 1903, Nr. 7. — [30] Ders., Ueber Versuche zur Schutzimpfung gegen die Ruhr. Ebd., 1903, Nr. 18. — [31] Ders., Weitere Studien über den Dysenteriebacillus. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 41, H. 3. — [32] VAILLARD & DOPTER, Étiologie de la dysenterie épidémique. Presse méd., 1903. — [33] VEDDER & DUVAL, The etiology of acute dysentery in the United States. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, H. 4. — [34] Dies., The etiology of acute dysentery in the United States. The journ. of exper. med., vol. 6, Nr. 2, 1902. — [35] Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens, H. 20, 1902. — [36] GABRITSCHEWSKI, Ueber die Technik der Immunisierung von Pferden gegen Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 34, 1904. H. 16/17. — [37] ROSENTHAL, Ueber Serotherapie der Dysenterie. Ebd. — [38] TODD, Ueber ein Antitoxin bei Dysenterie. Brit. med. Journ., 5. Dez., 1903. — [39] DEYCKE & RESCHAD EFFENDI, die Dysenterie in Konstantinopel in Rieder-Pascha: Für die Türkei, Bd. 2, Jena, 1904. — [40] MORGENROTH, Ueber Ruhruntersuchungen in China, im besonderen über die Bakterienarten, die bei chinesischer Ruhr gefunden u. durch Blutserum agglutiniert wurden. Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg. Bd. 8, 1904.

XVIII.

Spezielle Immunitätslehre betr. Bacterium coli.

Von

Prof. M. Pfaundler

in Graz.

Die Frage der Immunität gegen Coliinfekte hat eine eingehende, systematische Bearbeitung bisher nicht erfahren — offenbar wohl deshalb, weil das praktische Interesse hieran jenem beträchtlich nachsteht, welches das Studium des entsprechenden Kapitels bei den »pathogenen Mikroben« (im engeren Sinne des Wortes) beansprucht. Während bei der Inangriffnahme allgemeiner Themen aus der Morphologie und Biologie der Spaltpilze der weitverbreitete, leicht erhältliche Darmbewohner vielfach zum Objekte der Forschung gedient hat, wählte man zu Studien über Reaktions- und Abwehrvorrichtungen der Organismen gegen bakterielle Prozesse mit Vorliebe jene Spaltpilzarten, welche als Erreger umschriebener Krankheitsbilder beim Menschen oder bei gewissen Tierarten bekannt waren. Die einschlägigen Kenntnisse sind aus diesem Grunde noch durchaus lückenhaft und es lassen sich die völlig zerstreuten Angaben der Litteratur zu keinem homogenen, plastischen Bilde vereinen.

Ueber angeborene (natürliche) Disposition und Immunität Coliinfekte betreffend ist nicht viel bekannt. Bei der durchschnittlich überhaupt geringen Pathogenität des Bact. coli treten Verschiedenheiten in den einzelnen Tierklassen wenig hervor.

Von den Versuchstieren ist nach Cesaris-Demel & Orlandi am empfänglichsten das Meerschweinchen, welchem in absteigender Reihe folgen sollen: Kaninchen, Hund, Pferd. Kaltblüter sind zum mindesten nicht giftfest, wahrscheinlich auch nicht immun s. strict.

Thatsachen, welche die Variabilität der Disposition von Art, Rasse und Individuum beleuchten, begegnet man häufig.

Die Disposition zu Coliinfekten kann ohne Zweifel auch erworben werden, bezw. aus besonderer Ursache höhere Grade erreichen. Hierfür werden jene Momente verantwortlich, von denen auch sonst bekannt ist, dass sie die natürliche Schutzkraft des Organismus herabsetzen können, also namentlich Verschlechterung des allgemeinen Ernährungszustandes und sonstige Schädigungen mannigfacher Art.

Fastende Tiere erliegen der Infektion mit Bact. coli leichter als normal genährte. Dagegen steigt nach Roger & Josué die Resistenz der Tiere in

den ersten Tagen nach beendeter Fastenperiode an. Aehnlich wie Nahrungsentziehung wirkt Wasserentziehung. Uebermüdete Tiere (Charrin & Roger) können leicht einer Selbstinfektion vom Darme aus erliegen. Niedrige Umgebungstemperatur (Winter!) vermindert die Widerstandsfähigkeit von Versuchstieren gegen Coliinfektion. Auf Behandlung mit Typhustoxin kommt es bei Tieren leicht zu einer Autoinfektion mit Bact. coli vom Darme aus (Sanarelli).

Anderseits kann Immunität (»erhöhte Resistenz«) durch Einflüsse erworben werden, welche die gegenteiligen Folgen haben.

Wie des weiteren ausführlicher berichtet werden soll, wurde die Thatsache gefunden und mehrfach bestätigt, dass die Vorbehandlung von Versuchstieren mit Typhuskulturinjektionen die Widerstandsfähigkeit derselben gegen Coliinfekte vermehrt. Dieser Impfschutz ist jedoch ein vorübergehender und kann mit dem Serum des Tieres nicht übertragen werden; es handelt sich dabei nicht um eine spezifische Immunisierungswirkung, sondern im wesentlichen um eine »vermehrte Resistenz« im Sinne von Pfeiffer & Issaeff, wie sie in gleicher Weise auch durch Injektion indifferenter Substanzen (Kochsalzlösung, Harn, Bouillon, normales Blutserum u. s. w.) erzielbar ist.

Umgekehrt gewährt nach Klein, Sobernheim, Kanthack & Wesbrook Injektion mit Bacti coli einen deutlichen, aber gleichfalls rasch vorübergehenden, nicht übertragbaren, somit nicht spezifischen Impfschutz gegen spätere Einverleibung von Cholerakulturen (Wesbrook).

Höheres Interesse als die Erscheinungen der allgemeinen Immunität und Disposition beanspruchen jene der **erworbenen, spezifischen Immunität.**

Die spezifische Immunität s. strict. gegen Bact. coli kann sein:

a) eine aktive, d. h. erworben durch Ueberstehen eines spontanen oder experimentellen colibazillären Krankheitsprozesses oder aber durch Einverleibung von toxischen Stoffwechselprodukten des Spaltpilzes;

b) eine passive, erworben durch Uebertragung von Immunkörpern, die aus spezifisch immunisierten Tieren stammen.

Man kann ferner von einer aktiven und passiven Giftfestigkeit gegen Bact. coli sprechen.

Zusammenhängende Versuchsreihen über spezifische Immunität gegen Bact. coli wurden vor Entdeckung der Serumreaktionen weniger allgemeinen, theoretischen Forschungszwecken zuliebe, als hauptsächlich aus folgendem zweifachem Anlasse unternommen. Erstens, weil man dachte, auf diesem Wege einen Beitrag zu der Anfang der neunziger Jahre aufgeworfenen Identitätsfrage von Bact. typhi und Bact. coli zu liefern und zweitens, weil man die Verwertung von Coliimmunserum zu therapeutischen Zwecken ins Auge fasste.

Ad 1. Sanarelli, Cesaris-Demel & Orlandi und Agrò fanden ungefähr gleichzeitig*) (1893) und unabhängig voneinander, dass gegen Bact. coli immunisierte Tiere (Meerschweinchen) die Injektion letaler Dosen von Typhuskultur und gegen Typhus immunisierte Tiere letale Mengen von Colikultur vertragen, ohne schweren Schaden zu leiden. Sie schlossen daraus, dass eine »biologische Aequivalenz« der Stoffwechsel- und der Reaktionsprodukte bei beiden Bakterien besteht.

*) Sanarelli publizierte erst 1894 aus dem Jahre 1892 stammende Versuche.

Neisser, der dieselbe Frage gleichfalls unabhängig auf demselben Wege zu beantworten unternahm, gelangte zu einem entgegengesetzten Ergebnisse. Er arbeitete mit weißen Mäusen und fand, dass diese Tiere durch wiederholte Inokulation von Typhusbazillen gegen die zehn- bis zwanzigfache kleinste tödliche Dosis von Typhuskultur geschützt, keinen hinreichenden Impfschutz gegen die Infektion mit der zwei- bis dreifach tödlichen Dosis von Bact. coli besitzen und umgekehrt. Der Widerspruch dieser Ergebnisse mit den früher erhobenen erklärt sich dadurch, dass Neisser seine Versuchsbedingungen auf höhere Forderungen eingestellt hatte. Er giebt auch zu bedenken, dass in solchen Versuchen eine unbeabsichtigte Auswahl besonders widerstandsfähiger Tiere bei der viele Opfer fordernden Immunisierung als Fehlerquelle in Betracht komme. Seine Schlussfolgerung lautet dahin, dass die beiden Mikroben verschiedene Gifte im Tierkörper produzieren, daher auch als spezifisch verschieden anzusehen seien.

Die Frage wurde hierauf von Löffler & Abel einer nochmaligen eingehenden Prüfung unterzogen. Löffler & Abel dachten daran, dass es sich bei der von den Vorgenannten beobachteten Schutzwirkung um eine nicht spezifische Resistenzvermehrung handeln könne; sie experimentierten daher nicht in der Weise, wie ihre Vorgänger mit Infektion der gegen den artverwandten Mikroben immunisierten Tiere selbst, sondern sie suchten im Blutserum der Tiere die spezifischen Antikörper nachzuweisen, indem sie dessen Schutzwirkung bei gleichzeitiger Injektion mit letalen Kulturdosen an anderen Tieren feststellten.

Auf diesem Wege hatte Funck bereits vor ihnen ein negatives Ergebnis erhalten, d. h. er hatte gefunden, dass ein wechselseitig schützendes Serum nicht gewonnen wird (Infektion mit der mehrfach tödlichen Dosis). Löffler & Abel gelangten u. a. zu folgenden Thesen:

1. »Durch Behandlung von Hunden mit steigenden Dosen virulenter Kulturen von Bact. typhi und Bact. coli werden in dem Blute dieser Tiere Körper erzeugt, welchen eine spezifische Schutzwirkung innewohnt nur gegenüber derjenigen Bakterienart, welcher sie ihre Entstehung verdanken*).
2. Normales Serum zeigt eine schützende Wirkung gegen die einfach tödliche Dosis von Typhus- und Colikulturen, sowie auch gegen niedere Multipla derselben.
3. Die spezifische Wirksamkeit der Schutzstoffe in dem Blute vorbehandelter Tiere tritt erst dann zutage, wenn man den zu schützenden Tieren Multipla jener Bakteriendosen beibringt, gegen welche das normale Serum Schutz verleiht.
4. Typhusserum schützt gegen eine etwas höhere Dosis von Colibakterien, wie normales Serum, und vice versa*). In diesem etwas erhöhten Schutze kommt gewissermaßen die Familienverwandtschaft beider Bakterienarten zum Ausdruck.«

Die genaue Beachtung der quantitativen Verhältnisse in diesen Versuchen trug das Wesentliche zur Aufklärung früherer Widersprüche bei. Die obige Frage war damit im Sinne der dualistischen Auffassung be-

---

*) Die beiden Thesen 1. und 4. stehen streng genommen in einem gewissen Widerspruche, der im Sinne der Versuchsergebnisse behoben werden könnte, wenn man zu 1. hinzufügen würde: »und — in geringerem Grade — gegenüber deren nächsten Verwandten«.

antwortet. Die Ergebnisse der Versuche von Löffler & Abel sind aber gleichzeitig auch Grundstützen eines wichtigen Satzes geworden, dem wir bei der Besprechung der Serumreaktionen unter dem Namen des »Gesetzes der relativen Spezifität« begegnen werden. Die Beziehung der im Tierkörper gebildeten Reaktionsprodukte von verwandten Bakterienarten wurde in diesen Forschungen zum ersten Male richtig erkannt.

Im folgenden Jahre fand Orlowski, dass Typhusserum wie Coliserum Meerschweinchen (nicht Kaninchen) sowohl gegen Typhus als auch gegen Coliinfektion zu schützen vermögen. Es ist mir nicht bekannt, ob er in der Wirksamkeit der beiden Sera quantitative Verschiedenheiten erkennen und dadurch seine Befunde jenen von Löffler & Abel konform gestalten konnte.

Solche Versuche, aus den Reaktionsprodukten auf die systematische Stellung der Mikroben rückzuschließen, erfuhren in neuerer Zeit eine fruchtbare Umgestaltung zur »Serodiagnostik des Mikroben« (s. u.).

Ad 2. Es wurde in einzelnen Fällen versucht, Coliinfekte bei Menschen und Tieren durch Coliimmunserum therapeutisch zu beeinflussen.

Das Serum einer mit Bact. coli vorbehandelten Ziege wurde an der Klinik Escherichs bei colicystitiskranken Kindern angewandt, jedoch ohne besonders günstigen Erfolg.

Bei colibazillären Darmprozessen im Kindesalter schlugen Cesaris-Demel & Orlandi die Verwendung von Coliimmunseris vor und erzielte Valagussa angeblich unter 39 Fällen der Applikation wiederholt Heilwirkung. Es handelte sich dabei um dysenterische Colitiden (Escherichs Colicolitis), hervorgerufen durch einen Paracolibacillus. Das Serum war nach Celli-Valenta hergestellt worden und stammte von einem gegen jenen Erreger immunisierten Esel.

Cesaris-Demel & Orlandi wollen einzelne günstige Erfolge der Anwendung von Coliimmunserum bei Typhus abdominalis gesehen haben. Sie rechnen mit der Verwandtschaft der biologischen Produkte beider Bakterien und meinen, dass sich zur therapeutischen Verwertung bei Typhus Coliimmunserum weit besser eigne als Typhusimmunserum, weil Bact. coli virulenter, daher Coliimmunserum wirksamer werden könne, als Bac. typhi bezw. Typhusimmunserum (?). Ihre Beobachtungen wurden bisher nicht bestätigt.

Therapeutische Versuche mit Coli-Immunserum bei Cystitis stellten Albarran & Mosny nach günstig verlaufenen Tierexperimenten in Aussicht, doch fehlt ein weiterer Bericht.

Dass die Serumtherapie bei Coliinfekten nicht sehr aussichtsvoll ist, lässt die ungewöhnlich weite Verbreitung des Genus »Bact. coli« auf der Artenreihe a priori vermuten. Man müsste Immunsera für die verschiedensten Typen aus der Coligruppe oder aber polyvalente Sera zur Verfügung haben. Die Darstellung der letzteren stößt nach den Versuchen von Rodet und von Rothberger auf Schwierigkeiten.

Die künstliche, aktive Immunisierung gegen Bact. coli ist auf dem gewöhnlichen Wege durchführbar; sie verläuft ähnlich jener gegen Bac. typhi.

Man kommt einerseits durch vorsichtige Darreichung allmählich steigender Dosen von lebenden Kulturen zum Ziele, erreicht dasselbe aber auch bei Ausschluss lebender Keime, wenn man, nach dem Vorgehen von Cesaris-Demel & Orlandi, filtrierte oder gekochte Bouillonkulturen,

oder aber den Glycerinextrakt von Kulturmassen in allmählich steigender Dosis injiziert. In analoger Weise erreichte VALLET Coliimmunität bei Tieren durch Behandlung mit keimfrei filtrierter Abortjauche. Nach GRUBER ist die durch intraperitoneale Einverleibung abgetöteter (Hitze, Chloroform) Colikulturmassen erreichte langdauernde und hochgradige, aktive, spezifische Immunität der Meerschweinchen eine wahre Infektionsfestigkeit (keine bloße Giftfestigkeit). Gifte seien bei diesem Immunisierungsverfahren überhaupt nicht im Spiele, da die Bakterienleiber selbst kein Gift enthalten.

Eine Methode, dienend zur raschen Erzielung hoher Immunitätsgrade, hat KOLLMANN empfohlen. Hierbei wird einem Versuchstiere (Meerschweinchen) in Intervallen von je 2 Stunden sechsmal ein Zehntel der einfach tödlichen Dosis lebender Bouillonkultur intraperitoneal appliziert. Nach wenigen Tagen soll der Immunitätswert ein beträchtlicher sein, was ich übrigens nicht bestätigt finden konnte.

Der Immunisierungseffekt, den CESARIS-DEMEL & ORLANDI erreichten, betrug im Serum der Versuchstiere (nach BEHRING bestimmt und ausgedrückt)

bei Meerschweinchen	1 : 2000
bei Hunden	1 : 1000—1500
bei Pferden	1 : 1000.

Eine mächtige Förderung gewann das Studium der Immunitätsfrage bei Bact. coli durch Entdeckung der Serumreaktionen, welche die einschlägigen Untersuchungen technisch außerordentlich vereinfachte, namentlich die sonst so manche Hekatombe fordernden Tierversuche größtenteils ersparte und damit auch einen vielfach schwankenden, inkonstanten Faktor aus dem Beweismateriale ausschied.

Allerdings wurde der Einwand laut (WIDAL), man dürfe in den Serumreaktionserscheinungen nicht ohne weiteres den Ausdruck einer stattgehabten Immunisierung sehen. — WIDAL nennt die Agglutination z. B. eine »Infektionsreaktion« — doch wurde dieser vom genannten Forscher und seiner Schule eingenommene Standpunkt neuerdings ziemlich allgemein verlassen.

I. Die Bakteriolyse (PFEIFFER, 1894).

Das Phänomen bei der von PFEIFFER gefundenen Serumreaktion besteht in einem Zerfalle der Bakterienleiber unter dem Einflusse spezifischer Immunsera. Der Zerfall verläuft in gesetzmäßiger Weise derart, dass sich die Bakterienleiber in Kügelchen umwandeln, welche später durch Auflösung völlig verschwinden. Das Zustandekommen dieses Phänomens ist nach PFEIFFER strenge an das Zusammentreffen von spezifischem Serum und Mikroben im Peritoneum eines Versuchstieres geknüpft. Dem entgegen fanden METSCHNIKOFF, BORDET und GRUBER bald darauf, dass eine echte Bakteriolyse im Sinne PFEIFFERS durch frisches Immunserum auch in vitro herbeigeführt werden könne.

Die PFEIFFERsche Reaktion erhält man in durchaus typischer Weise auch mit Colibazillen, wenn man sie gleichzeitig mit einem Coliimmunserum in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens einbringt. Hingegen konnten KRAUS & CLAIRMONT in vitro eine Bakteriolyse des Mikroben durch spezifisches Immunserum nicht erzielen. (Der körnige Zerfall

und andere unter dem Einflusse agglutinierender Sera auftretende Formveränderungen dürfen mit der Bakteriolyse nicht identifiziert werden.)

Ein der Pfeifferschen Reaktion morphologisch völlig identisches, aber biologisch doch wohl anders zu wertendes Phänomen ist der nach Kraus' & Clairmonts Beobachtung erfolgende Zerfall, den Colibazillen unter dem Einflusse eines normalen Menschen-, Meerschweinchen- oder Taubenserums in vitro unter Umständen erleiden. Kraus & Clairmont fanden, dass das Serum gesunder Menschen mitunter, jenes von Meerschweinchen ausnahmsweise, jenes von neugeborenen oder älteren Tauben aber fast stets und oft auch noch in zehnfacher Verdünnung bakteriolytisch auf einzelne Colistämme einwirke. Die bakteriolytische Wirksamkeit des Taubenserums kann durch Immunisierung der Tauben mit Bact. coli gesteigert werden, doch nur auf kurze Zeit und nicht in spezifischer Weise. Die bakteriolytische Substanz des normalen Taubenserums ist als ein physiologischer, angeborener und den Alexinen nahestehender Bestandteil des Taubenblutes anzusehen.

Die morphologischen Veränderungen, welche Bact. coli bei Anstellung der Pfeifferschen Probe im Tierkörper erleidet, wurden namentlich von Radzievsky eingehend studiert. Radzievsky fand, dass man ganz ähnliche Veränderungen (Deformation des Mikroben, Verlust der Färbbarkeit, Körnung, Auflösung) bei der einfachen intraperitonealen Infektion von Meerschweinchen — offenbar unter dem Einflusse der natürlichen Immunität des Tieres — entstehen sehen kann, wenn man die Peritonealflüssigkeit in bestimmten Stadien der Erkrankung untersucht. Bei der tödlichen Infektion läuft der Deformation und Auflösung der Bakterienleiber ihre Vermehrung parallel.

II. Die Agglutination (Gruber, 1896).

Bact. coli zeigt das Phänomen der Gruberschen Serumreaktion unter geeigneten Bedingungen in typischer Weise.

A. Die Erzeugung von Coli-Agglutininen bei Versuchstieren.

Gruber selbst hatte gefunden, dass nach intraperitonealer Einverleibung durch Hitze oder Chloroform abgetöteter Colikolonieen das Blutserum der Meerschweinchen agglutinierende Fähigkeit gegenüber dem injizierten Colistamme gewinnt. Diese grundlegende Beobachtung wurde bei allen Nachuntersuchungen bestätigt und von mehreren Autoren ausführlich detailliert.

Während Achard noch gewisse Schwierigkeiten darin fand, bei Meerschweinchen durch Coliinfektion Agglutinine zu erzeugen, gelang dies vielen anderen Forschern sehr leicht, nicht allein mit Meerschweinchen, sondern auch mit anderen Versuchstieren, als: Kaninchen*), Katzen, Pferden, Ziegen, Hunden und Schafen. Jatta hatte unter zahlreichen Versuchen bezüglich des Erscheinens der Agglutinationsfähigkeit nur zwei negative Resultate; in allen anderen Fällen fand sich nach einer einzigen Einspritzung im Serum stets Agglutinationswirkung. In einigen Fällen hatte sich das Agglutinationsvermögen schon nach 7—8 Tagen

*) Diese Tiere eignen sich nach Wassermann, Pfeiffer und Radzievsky besonders gut zur raschen Erzielung hoher Immunisierungsgrade.

so weit erhoben, dass es noch in tausendfacher Verdünnung des Serums zum Ausdrucke kam (»A ≧ 1000« [Stern]). Die auf ACHARDS Versuche gestützte und jüngst von ROTHBERGER wiederholte Angabe BENSAUDES, dass bei den mit Colibazillen infizierten Tieren das Serum nur schwer agglutinierende Fähigkeit erlange, wurde somit im allgemeinen nicht bestätigt. Einen gewissen Einfluss auf den Erfolg scheint allerdings das technische Vorgehen zu haben, was den Widerspruch vielleicht erklären kann; auch ist der Maßstab, den verschiedene Autoren bei der Beurteilung des Reaktionsergebnisses anlegen, ein verschiedener.

Während die meisten Autoren zur Erzeugung des Coliimmunserums Injektionen von lebenden Kulturen verwendeten, gingen manche nach dem Beispiele GRUBERS mit abgetöteten oder filtrierten Kulturen vor und erzielten damit denselben Effekt. Nach RADZIEVSKY ist die Immunisierung mit filtrierter Kultur sehr umständlich, teuer und langsam zum Ziele führend; die Immunisierung mit lebenden Kulturen lasse gleichfalls lange auf ein brauchbares Resultat warten und sei zudem eine sehr gefährliche Methode, welcher viele Tiere zum Opfer fallen. Weit weniger Verluste und raschere Erfolge erzielte er mittelst abgetöteter Kulturen, welche man auch sicher dosieren könne. Das Injektionsmaterial wurde nach WASSERMANN und PFEIFFER derart hergestellt, dass Agarkulturen in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und in zugeschmolzenen Röhren im Wasserbade durch 1 Stunde auf 70° C erhitzt wurden. Die von RADZIEVSKY nach diesem Vorgange erzielten Agglutinationswerte waren bei drei Kaninchen binnen 2 Monaten A = 1,000, bezw. A = 10,000, bei einem Hunde in 4 Monaten A = 1000. Durch Erhitzung der Kulturen auf 100° C verlieren dieselben nach WOLF in hohem Grade die Eigenschaft, Agglutininbildung anzuregen.

Ein gemischtes Verfahren (im Beginne Behandlung mit Aufschwemmungen abgetöteter Agarkulturen, später mit lebenden Bouillonkulturen) führte ROTHBERGER zum Ziele.

Die Injektionen wurden teils intraperitoneal, teils subkutan gemacht. MAC CRAE konnte Coli-Agglutinine auch durch Einbringung von kulturhältigen Celloïdinkapseln in den Tierkörper erzeugen (A = 1000 nach 20 Tagen).

In Bezug auf die Bildung von Agglutininen verhalten sich Colistämme verschiedener Provenienz (normaler Stuhl, pathologische Sekrete) ziemlich gleichartig; virulentere Colistämme regen die Bildung von Agglutininen mehr an, als wenig virulente (ROTHBERGER). Die Menge der injizierten Kulturmasse ist kein Maßstab für die Wirksamkeit des Serums (ROTHBERGER). Das Agglutinationsvermögen tritt im Serum geimpfter Tiere meist in 3 bis 4 Tagen hervor, in einigen Fällen auch schon nach 2 Tagen (JATTA).

Auf das Zustandekommen der Agglutinationsreaktion selbst sind, wie bekannt, nebst der Natur und dem Verdünnungsgrade des Serums noch gewisse Qualitäten des Mikroben (Züchtungsalter [RODET], Virulenz [PFEIFFER, KOLLE, GRUBER], Beweglichkeit) und gewisse äußere Umstände (Temperatur, Reaktion und Gasgehalt*) des Substrates) von Einfluss. Die Beurteilung des Reaktionsergebnisses wird ferner von der Wahl der Einwirkungsdauer und von der Art der Beobachtung (makroskopisch, mikroskopisch) abhängig sein.

---

*) Siehe RADZIEVSKY: Agglutination durch Entgasung der Bouillon!

Rothberger und Rodet stellten durch simultane, bezw. successive Injektion von verschiedenen Colistämmen polyvalente Coliagglutinationssera bei Versuchstieren her. In Rothbergers Versuchen gelang es stets nur auf eine beschränkte Zahl der Stämme (vier von fünf beim Kaninchen, zwei bis vier von zehn beim Pferde) wirkendes Serum zu gewinnen; einzelne Beobachtungen Rothbergers sprechen dafür, dass bereits bestehende spezifische Agglutinine im Tierkörper durch die weitere Infektion und Anregung zur Bildung anderer, d. h. auf andere Stämme wirkender wieder zerstört werden.

Agglutination von Bact. coli durch das Serum normaler Tiere wird gar nicht selten beobachtet. Nach Kraus & Löw agglutiniert z. B. Kaninchenserum Bact. coli durchwegs, ebenso Pferdeserum, ja, es soll die Fähigkeit, Bact. coli zu agglutinieren, sogar allen Serumarten (Mensch und Säugetier) gemeinsam und als eine physiologische Eigenschaft des normalen Blutes anzusehen sein. Kraus & Löw zeigten aber auch, dass sich dieses physiologische Verhalten zumeist erst im Laufe der extrauterinen Entwicklung der Tiere einstellt, denn das Serum neugeborener Tiere (Meerschweinchen) fanden sie stets ohne spezifische Wirkung auf Bact. coli, während jenes erwachsener Meerschweinchen oft noch in 10 bis 20facher Verdünnung wirksam ist*). Die Fähigkeit der Coliagglutination wird also (bei Meerschweinchen) erworben, sie ist nicht angeboren.

Kraus & Löw suchen eine hypothetische Erklärung für diese Thatsache vorläufig darin, dass vom Darme aus eine Autoimmunisierung durch Resorption von Körpersubstanz der Darmmikroben stattfinde. Sie weisen darauf hin, dass man mit Typhusbazillen und anderen Mikroben vom Darme aus immunisieren und Agglutinine erzeugen könne, und zwar (wie ich nach der Erfahrung von Fränkel & Otto hinzufüge) sogar ohne dabei die mindesten Krankheitserscheinungen auszulösen.

Andere Autoren konnten »homologe« Agglutination von Darmcolistämmen auch bei erwachsenen Tieren gar nicht oder sehr viel seltener finden; diese Angaben beziehen sich auf verdünntes Serum, wogegen Kraus & Löw zumeist von unverdünntem Serum ausgingen. Von 71 (heterologen) Colistämmen wurden durch zehnfach verdünntes normales Kaninchenserum in Radzievskys Versuchen nur fünf »vollkommen« agglutiniert, durch hundertfach verdünntes Serum nur einer. Weitere Angaben über Agglutination von Colibazillen durch normales Tierserum (Schaf, Ziegen) in beträchtlicher Verdünnung macht Jatta.

Spezifische Agglutinine finden sich (wie nach Typhusinfektion) auch nach Coliinfektion nicht allein im Serum, sondern auch in anderen Körpersäften. Die Milch einer mit Bact. coli immunisierten Ziege agglutinierte Colibazillen (Kraus).

B. Die Entstehung von Coliagglutininen beim Menschen.

1. Ohne vorausgegangene spezifische Erkrankung.

Wiederholt wurde festgestellt, dass Colistämme vom Serum normaler Menschen agglutiniert werden können. Dies ist bei Anstellung der homologen Reaktion mit unverdünntem Serum vielleicht sogar die Regel, bei Verwendung fremder Colistämme und verdünnten Serums wohl nur ausnahmsweise der Fall. Scheffler & Köhler fanden zwar die

* Wolf fand allerdings in $^{1}/_{10}$ Serum bei Meerschweinchen niemals Agglutination von Colibazillen.

Agglutination bei Verwendung von Colistämmen (aus typhuskrankem Darme) und heterologem, indifferentem Serum annähernd gleich oft negativ, wie positiv (letzteres zumeist bis zur Verdünnung von 1 : 160), doch stehen diese Befunde ziemlich vereinzelt. Nach meiner Erfahrung ist der Ausfall der heterologen Reaktion mit indifferentem $^{1}/_{50}$ Serum in der Regel ein negativer. Die homologe Reaktion findet man, wie ich zeigen konnte, bei erwachsenen Personen häufiger positiv, als bei Kindern, namentlich bei Neugeborenen. Ich habe daraus den Schluss gezogen, dass die Fähigkeit, seine Darmcolistämme zu agglutinieren vom menschlichen Organismus unter Umständen im Laufe des Lebens erworben werden kann und zwar ohne dass spezifische Erkrankungsprozesse wie etwa Typhus oder Dysenterie, an welchen sich Bact. coli oder artverwandte Mikroben beteiligt hätten, in Erscheinung getreten wären. Zur Erklärung dieses Befundes kommt neben der Hypothese, welche nach KRAUS & LÖW bezugnehmend auf den analogen Prozess bei Tieren oben citiert wurde, die Möglichkeit in Betracht, dass es sich um die Folgen durchgemachter, kaum beachteter, symptomarmer Krankheitsvorgänge im Darme handelt, welche den Darmbakterien Pforten in das Darmwandgewebe eröffnen.

2. Nach überstandener colibazillärer Infektion.

Colibazillosen des Menschen wurden zuerst von ACHARD und WIDAL & SICARD auf die GRUBERsche Serumreaktion gegenüber dem infizierenden Mikroben untersucht. ACHARD gewann jedoch in seinen drei Fällen (betreffend Pyelonephritis und Pleuritis) durchaus negative, WIDAL & SICARD, welche 20 Fälle (Cystitis, Peritonitis, febriler Icterus) prüften, nur dreimal fraglich positiven Ausfall der Reaktion. Als fraglich positiv müssen auch die Befunde gelten, welche LESAGE im Herbste 1897 an Fällen von akuter Enteritis im Kindesalter gewann.

LESAGE bezeichnet diese Fälle insgesamt kurzweg als »Colibazillosen«, ohne stichhaltige Gründe dafür beizubringen, dass Bact. coli hierbei eine krankmachende Wirkung entfalte. Er konstatierte zwar Agglutination von Colistämmen im Serum seiner Kranken, unterließ es jedoch, das Agglutinationsvermögen zu messen und auf diesem Wege zu erweisen, dass dasselbe ein gegen die Norm erhöhtes sei. In einer späteren Mitteilung erwidert er auf einschlägige Angriffe, dass er die Agglutination in diesen Fällen als eine accessorische Erscheinung betrachte, welche mit den Infektions- und Intoxikationsfragen nichts zu thun habe. Er bemerkt ferner selbst, dass das normale Serum Colistämme häufig höher agglutiniere, als das Serum jener Kranken. Bei einer Nachprüfung der Angaben LESAGES fand NOBÉCOURT die Agglutination von Colistämmen in Fällen akuter Enteritis im Kindesalter sehr inkonstant; in der Regel fehlte sie völlig; ausnahmsweise trat sie ein, doch nicht in höherer Verdünnung, als in manchen normalen Fällen. Speziell fehlt jede Beziehung zwischen Virulenz und Agglutinierbarkeit der verschiedenen Colistämme. Agglutination von Colibazillen beobachteten auch BOSC & VEDEL, JOHNSTON & TAGGART im Serum von Kranken mit febrilen Darmkatarrhen. Auch in ihren Fällen liegen jedoch quantitative Bestimmungen nicht vor.

Vollkommen eindeutige, positive Befunde an sichergestellten Fällen von Colibazillosen gewann ich im Herbste 1897. Es handelte sich zumeist um Colicystitiden bei Kindern, Typen jener Fälle, die sich auch seither stets als klassisches Objekt zur Demonstration der spezifischen Serumreaktion auf pathogene Colistämme bewährt haben.

Im folgenden Jahre berichtete ich über weitere positive Agglutinationsbefunde, gewonnen in Fällen einer klinisch wohlumschriebenen, kontagiösen, kolitischen Erkrankung im Kindesalter (Escherichs »Colicolitis«). Beide Male wurden Agglutinationswerte gemessen, welche jene des normalen Serums weit übertreffen und den spezifischen Charakter der Reaktion erweisen.

Atypische Coliformen, aus Krankheitsherden gezüchtet, wurden in mehreren Fällen durch das Serum von Kranken zur Agglutination gebracht. Widal & Nobécourt machten die erste einschlägige Erfahrung an einem Falle von eitriger Thyreoïditis; Wolf sah Agglutination eines Colistammes aus Bruchsackeiter durch das Serum des Kranken eintreten; Shiga, sowie Valagussa agglutinierten den von ihnen als Erreger der Dysenterie angesprochenen, zur Coligruppe zu rechnenden Bacillus durch das Serum der Kranken; Schottmüller züchtete aus dem Blute in typhusartigen Erkrankungsfällen typhusähnliche (Coli-?) Bazillen, welche vom Serum der Patienten hoch agglutiniert wurden. (Der Befund hoher heterologer Agglutination spricht dafür, dass es sich hier in der That um eine besondere, pathogene Species handelt, die biologisch dem Bact. coli näher zu stehen scheint, als dem Typhusbacillus.)

C. »Spezifität« der Agglutinationsreaktion bei Bact. coli.

Man war ursprünglich geneigt, der Gruberschen Serumreaktion — nach dem Muster der Pfeifferschen — die Eigenschaft der strengsten Spezifität zuzuschreiben, d. h. anzunehmen, dass das von einem erkrankten Menschen oder von einem infizierten Tiere stammende Serum nur die infizierende Mikrobenspecies zu beeinflussen vermöge. Diese Ansicht wurde von den hervorragendsten Fachmännern geteilt: »Nur durch Cholera- oder Typhus- oder Pyocyaneusserum werden Choleravibrionen, werden der Typhusbacillus und der Bacillus pyocyaneus agglutiniert und anderseits sind auch nur gerade diese Bakterien der Einwirkung ihres Serums zugänglich«. Auf dieses »Gesetz der absoluten Spezifität«, wie ich es nennen möchte, hat man die »Serodiagnostik des Mikroben« zu gründen gesucht, indem man den Weg, auf welchem Widal zur »Serodiagnose der Erkrankung« gelangt war, gewissermaßen in umgekehrter Richtung einschlug und an der Hand des vom bekannten Infekte stammenden Serums fragliche Mikrobenarten auf ihre Zugehörigkeit prüfte. Ein vom Typhusserum agglutiniertes Stäbchen wurde auf Grund dieses Befundes als Typhusbacillus angesprochen; analog verfuhr man bei anderen pathogenen Arten. Aber gerade als man solche Versuche auf Vertreter der Coligruppe ausdehnte, zeigte sich, dass die Lehre von der absoluten Spezifität nicht für alle Bakterien, und jedenfalls wohl nicht so, wie für Cholera- und Dysenteriebakterien, für Bact. coli haltbar ist. Man fand vielmehr, dass:

1. Bact. coli auch von anderen Seris bis zu einem gewissen Grade agglutiniert wird,
2. Coliserum auch andere Mikroben bis zu einem gewissen Grade agglutiniert,
3. Coliserum verschiedene Colistämme in sehr verschieden hohem Grade agglutiniert.

Ad 1. Wie schon angegeben wurde, kommt das Vermögen, den Colibacillus zu agglutinieren, manchem normalen menschlichen und tierischen Serum in beschränktem Maße zu. Wichtiger ist der von zahl-

reichen Autoren erhobene und bestätigte Befund, dass namentlich das Typhusserum ein sehr beträchtlich erhöhtes Agglutinationsvermögen für Colibazillen besitzt (Courmont, Rodet, Widal, Johnston & Taggart, Ziemke, Kühnau, Mills, Stern, Biberstein, Köhler & Scheffler, Beco, Mann, Vedel, Jatta u. a.). Nur wenige Angaben stehen dem entgegen (Durham, Lesage, Fränkel, Chantemesse, Orlowski*).

Ein mehrfaches theoretisches und praktisches Interesse erklärt die eingehende Bearbeitung, welche diese Frage erfahren hat. Zunächst erfordert die praktisch-serodiagnostische Unterscheidung des Typhusbacillus von den Mikroben der Coligruppe die Kenntnis des Sachverhaltes als Vorbedingung; ferner ist das Verhalten des Colibacillus zum Typhusserum geeignet, das Verwandtschaftsverhältnis oder die eventuelle Identität (Roux, Arloing) der beiden Spaltpilzarten erkenntlich zu machen, endlich konnte man von solcher Forschung Aufschluss über das Verhalten von Bact. coli bei Typhus (namentlich eine eventuelle, sekundäre Beteiligung des Bact. coli am Krankheitsprozesse) und bei typhusartigen Krankheitsbildern erwarten.

Es wurde untersucht, ob ein erhöhtes Agglutinationsvermögen gegenüber Colibacillen, wie es bei Typhuskranken konstatiert wird, eine Eigentümlichkeit des typhösen Krankheitsprozesses an sich ist, oder auch in Begleitschaft anderer schwer fieberhafter Erkrankungen vorkommt. Courmont, dem noch keine quantitativen Methoden zur Verfügung standen, meint, dass andere pathologische Sera dieselbe Wirkung auf Colibazillen hätten, wie Typhusserum. Die Frage wurde seither jedoch in entgegengesetztem Sinne entschieden. Nebst den Erkrankungen, deren Erreger der Coligruppe angehören, ist es die Typhusinfektion, welche am häufigsten und ausgesprochensten das Agglutinationsvermögen des Serums gegenüber Colibazillen erhöhen kann.

Man untersuchte ferner, in welcher Beziehung das Agglutinationsvermögen des Typhusserums gegenüber Colibazillen sich zu jenem gegenüber Typhusbazillen verhält. Es ergab sich, dass in der Regel die Agglutinationswerte des Serums gegenüber Colibazillen beträchtlich tiefer liegen, als jene gegenüber Typhusbazillen, dass ferner sehr häufig und oft in sehr ausgesprochenem Maße ein paralleles An- und Absteigen der Agglutinationswerte des Typhusserums in Bezug auf die beiden Bakterien statthat.

Ordnet man die successiv erreichten Agglutinationswerte des Serums eines Typhuskranken im Verlaufe der Erkrankung und der Rekonvaleszenz über einer Zeitabszisse an, so gewinnt man für Bact.typhi und Bact. coli Kurven, die einen ausgesprochen ähnlichen, offenbar durch dieselben Momente beeinflussten Verlauf zeigen (Pfaundler, Jatta contra Stern). Dass der Agglutinationswert für Colibazillen etwa gegen Ende der Erkrankung oder zu einer Zeit, in der das Agglutinationsvermögen für Typhusbazillen bereits in Abnehmen begriffen ist, selbständig zunehme, wie es im Falle einer nachträglichen Beteiligung des Bact. coli zu erwarten wäre, wird meist nicht gesehen (Jatta). Ausnahmsweise (Jatta, Beco — nur von Stern, Biberstein relativ häufig) wurde gefunden, dass ein homologer Colistamm gleich hoch oder sogar höher agglutiniert wurde, als der Typhusbacillus. Dies ist jedoch nach Sternberg und nach Beco immer nur dann der Fall, wenn mit schwach wirksamem Serum gearbeitet wird.

*) Betreffs der einzelnen Litteraturangaben siehe die Zusammenstellung von Biberstein, Jatta.

Man fand endlich, dass das Typhusserum auf verschiedene Colistämme in sehr verschiedenem Grade wirksam ist; die aus dem Darm des erkrankten Individuums stammenden Colistämme werden in der Regel allein, oder höher agglutiniert, als Colistämme fremder Provenienz (Mills).

Das Agglutinationsvermögen von Typhusserum (im Tierversuche) gegenüber Coliarten steht nach Jatta nicht in Zusammenhang mit der vermehrten Resistenz der Versuchstiere im Sinne von Pfeiffer.

Ad 2. Die hier einschlägigen Beobachtungen sind spärlich; sie betreffen zumeist die Einwirkung des Serums von Tieren, die mit Bact. coli vorbehandelt worden waren, oder von Menschen, die Colibazillosen durchgemacht haben, auf den Typhusbacillus.

Fodor & Rigler konnten eine Agglutination von Typhusbazillen im Coliimmunserum nicht beobachten, nach Bordet jedoch besteht zumeist eine solche Wechselbeziehung zwischen Coliserum und Typhusbazillen. Ich habe das Serum von Versuchstieren, die mit (similtyphischem) Bact. coli geimpft worden waren, auf Typhusbazillen wiederholt einwirken gesehen. Jatta fand manche Coliimmunsera ohne agglutinative Wirkung auf Typhusbazillen, manche hingegen, namentlich von den homolog aktiven wirksam; er registriert die sehr bemerkenswerte Thatsache: »Den Typhusbacillus haben die Sera jener Coliarten beeinflusst, die ihrerseits vom Typhusserum agglutiniert wurden«. Durchgreifende Giltigkeit scheint ihm dieser Satz übrigens nicht zu haben. Klinische Beobachtungen über Typhusagglutination durch Colibazillosenserum liegen nur in beschränkter Zahl vor.

Die Mitteilung eines sehr lehrreichen einschlägigen Falles verdanken wir Lommel. Die prompte Agglutination des Typhusbacillus durch das stark verdünnte Serum (1 : 80) einer Kranken mit colibazillärer Septikämie führte hier zur Fehldiagnose auf Typhus. In anderen Fällen, die mitgeteilt wurden, um zu zeigen, dass der positive Ausfall der Gruber-Widalschen Probe kein untrügliches Zeichen bestehender typhöser Infektion ist (Jež, du Mesnil de Rochemont), dürften ähnliche Verhältnisse vorgelegen haben.

Andere Verwandte des Colibacillus, wie z. B. Bact. lactis aerogenes werden von hochwertigem Coliimmunserum sehr häufig noch in beträchtlicher Verdünnung agglutiniert.

Ad 3. Wenn man ein experimentell erzeugtes oder spontan entstandenes Coliimmunserum auf Colistämme verschiedener Provenienz einwirken lässt, so findet man, wie v. d. Velde zuerst festgestellt hat, dass die Wirkungsweise des Serums in der Regel auf verschiedene Stämme eine verschiedene ist. »Eine Einheit unter den verschiedenen Exemplaren des Bact. coli in Bezug auf Agglutination besteht nicht« (Radzievsky, Rodet u. s. w.). Genauere Messungen der Agglutinationswerte haben nun in der Folge eine diesbezüglich hochbedeutsame Thatsache erkennen lassen.

Während Achard in Tierversuchen, Widal & Sicard bei menschlichen Colibazillosen zur Anschauung gelangt waren, dass die Agglutinationskraft der gewonnenen Sera verschiedenen Stämmen gegenüber kein irgend gesetzmäßiges Verhalten darbiete, fand ich bei menschlichen Colibazillosen — im Widerspruche zu den bishin vorliegenden Angaben — dass die Agglutination der Colibazillen durch das Serum der Kranken in dem Sinne eine ausgesprochen elektive ist, als die aus dem

Krankheitsherde gezüchteten (= »isohomologen« *) Colistämme allein oder in viel höherem Grade vom Serum beeinflusst werden, wie fremde, heterologe Stämme.

Einen anschaulichen Ausdruck findet das Gesetz der elektiven Agglutination des Bact. coli z. B. in folgender Tabelle aus meiner ersten, einschlägigen Arbeit, worin die aus demselben Individuum stammenden Colistämme und Serumarten gleich bezeichnet und in gleicher Folge vertikal und horizontal eingereiht sind, die isohomologen Reaktionen somit in der besonders hervorgehobenen Diagonale erscheinen.

	Serum vom Coli K	Serum vom Coli R	Serum vom Coli Zw	Serum vom Coli S	Serum vom Coli J	Serum vom Coli V	Serum vom Coli C	Serum vom Coli Zö	Serum vom Coli G
Coli K	+	—	—	—	—	—			—
Coli R	—	+		±					—
Coli Zw			+						
Coli S	±	—		+					—
Coli J	—				+				—
Coli V				—		+			—
Coli C	—							—	
Coli Zö	—			—				+	—
Coli G	—			—					—

\+ Agglutination — keine Agglutination.

Diese Angabe wurde seither nicht allein betreffs Colibazillosen beim Menschen (Wolf), sondern namentlich auch in betreff künstlicher Immunisierung von Tieren fast einstimmig bestätigt. Rothberger konstatierte in ausgedehnten Tierversuchen, dass (besonders an den weniger wirksamen Seris) derjenige Stamm von Bact. coli am ehesten agglutiniert wird, welcher zur Immunisierung gedient hatte, dass somit »Pfaundlers Gesetz, der homologe (recte »isohomologe«) Stamm werde zuerst und am stärksten agglutiniert . . . . in den allermeisten Fällen zutrifft«. Er illustriert dies durch eine der obigen ganz analoge Darstellung. In

*) Als »homolog« bezeichnete ich eine Serumreaktion dann, wenn Serum und Mikrobe aus demselben Individuum stammen und annähernd gleichzeitig gewonnen wurden), als »isohomolog«, wenn der Mikrobe aus dem Krankheitsherde gezüchtet wurde, oder sich (in Tierversuchen) direkt von dem zur Infektion verwendeten Stamme herleitete.

acht von den zwölf Fällen, in denen es ihm gelang, agglutinierendes Coliimmunserum zu erzeugen, betraf die maximale Agglutination nur den isohomologen Stamm, in zwei Fällen auch noch andere Stämme.

Ein noch größeres Material bringt Jatta zur Entscheidung dieser und anschließender Fragen bei, er folgert: »Das Serum eines mit Colibazillen geimpften Tieres erlangt ein spezifisches Agglutinationsvermögen, d. h. es agglutiniert den Bacillus, mit dem das Tier geimpft wurde, viel stärker .... als die anderen Bazillen derselben Gruppe«.

Vollständige Agglutination von Colibazillen durch künstliches Immunserum fand Radzievsky in seinen Versuchen:

		Isohomologe Reaktion unter 5 Fällen	Reaktion mit anderen Stämmen unter 350 Fällen
bei einer Serumverdg.	1 : 1000	5 mal od. in 100% d. Fälle	7 mal od. in 2% d. Fälle
» » »	1 : 500	5 » » » 100% » »	20 » » » 5,7% » »
» » »	1 : 100	5 » » » 100% » »	61 » » » 17,4% » »
» » »	1 : 50	5 » » » 100% » »	89 » » » 25,2% » »
» » »	1 : 19	5 » » » 100% » »	157 » » » 44,9% » »

Stellt man seine Reaktionsergebnisse analog obiger Anordnung in einer Tabelle zusammen, so erhält man folgendes:

	Serum vom Coli 8	Serum vom Coli 12	Serum vom Coli 18	Serum vom Coli 19	Serum vom Coli 27
Coli 8	+	0	0	0	0
Coli 12	—	+	—	0	0
Coli 18	0	—	+	0	0
Coli 19	—	—	—	+	—
Coli 27	0	—	0	0	+

Verdünnung des Serums 1 : 1000, + vollkommene, — unvollkommene u. fragliche, 0 fehlende Agglutination.

Wolf fand in seinen Tierversuchen, dass stets nur der isohomologe Colistamm maximal agglutiniert wurde.

In gleicher Weise bestätigen diese Thatsache die Arbeiten von Rodet, Smith, Kreisel, Cany u. a.

Es wurde ferner gezeigt, dass ceteris paribus heterologe Stämme in um so größerer Zahl und um so höher agglutiniert werden, je höher die Wirksamkeit des Immunserums auf den isohomologen Stamm ansteigt; die Wirkungsbreite eines agglutinierenden Serums ist also eine Funktion des homologen Agglutinationstiters (Pfaundler, Rothberger, de Feyfer & Kayser). Die Beeinflussung der anderen Stämme scheint nach Rothberger allerdings zum Teil auch noch von anderen, in der Natur des zur Inokulation verwendeten Stammes gelegenen und vorläufig nicht näher eruierbaren Bedingungen abhängig zu sein.

Ferner sprechen manche Thatsachen dafür, dass für die Agglutination eines heterologen Stammes seine Verwandtschaft zu dem inokulierten oder krankheitserregenden Stamme maßgebend ist. Dies darf nicht dahin verstanden werden, dass etwa einzelne biologische Charaktere ein direktes Maß für die Agglutinierbarkeit eines fremden Colistammes bieten. Dem widersprechen z. B. die Befunde, welche Cany und Köhler & Scheffler gewannen, und wenn auch Radzievsky manche Thatsache anführt, welche mit dieser Auffassung wohl vereinbar wäre*), so trifft doch in einer größeren Reihe von Fällen das Gegenteil zu: »unter einer Anzahl von Colivarietäten, die hinsichtlich ihrer biochemischen Eigenschaften sich ähnlich verhalten, können die einen durch ein bestimmtes Immunserum agglutiniert werden, die anderen nicht«. Aber eine einzelne biochemische Qualität eines Colistammes, wie z. B. seine Gärtüchtigkeit oder seine Indolbildungsfähigkeit, kann auch nicht maßgebend sein für seine Einordnung in die »Artenreihe«, für die Zurechnung zur engeren Verwandtschaft eines anderen Typus. Weicht ein heterologer Colistamm in wesentlichen Merkmalen — sei es auch bloß quantitativ — beträchtlich von dem isohomologen Stamme ab, so übt fast stets auch das Immunserum des letzteren auf ihn keine oder nur eine deutlich abgeschwächte Wirkung aus.

Sternberg fand z. B., dass die zwischen Coli- und Typhusbazillen stehenden »Paracolibazillen« von Typhusserum höher als typische Colistämme, nicht so hoch wie Typhusbazillen selbst agglutiniert werden, ähnliches berichten de Feyfer & Kayser über die Paratyphusbazillen und analoge Befunde ließen sich noch in großer Zahl anführen.

Das »Gesetz der absoluten Spezifität« trifft nach alledem für die Agglutination der Colibazillen nicht zu, ob man nun die Gesamtgruppe oder aber einzelne Rassen und Untergruppen als Einheiten annimmt. Dagegen gewinnt bei der Betrachtung des vorliegenden, kurz skizzierten Materiales ein anderes Gesetz Gestaltung, das man jenes der »relativen Spezifität« nennen (Pfaundler) und etwa folgendermaßen ausdrücken kann: Wenn ein Coliimmunserum die Fähigkeit erlangt hat, Colistämme zu agglutinieren, so ist sein Agglutinationsvermögen für den isohomologen (infizierenden) Stamm am höchsten, für die anderen Stämme cet. par. um so geringer, je weniger sie jenem nahestehen. »Absolut spezifisch« ist nur die jeweilig maximale Agglutination.

Wenn der Agglutinationswert eines Coliimmunserums in dem Verhältnis sinkt, in dem sich der Colistamm von dem infizierenden Stamme entfernt, so kann der Agglutinationswert für den letzteren als die höchste Erhebung einer über mehr minder weite Strecke der »Artenreihe« sich erhebenden »Agglutinationskurve« angesehen werden. Eine solche Art der graphischen Darstellung habe ich a. a. Orte (Münch. med. Wochenschrift, 1899) realisiert und hat sich diese Betrachtungsweise als fruchtbar erwiesen, insofern sie manche Thatsache plausibel zu machen geeignet ist, die betreffs der Agglutination von Coli- und Typhusbazillen erhoben wurde.

Wenn man ein Coliimmunserum mit beliebig gewählten Colistämmen ansetzt, so trifft man die heterologen Reaktionen untereinander sehr verschieden und häufig negativ oder doch sehr viel schwächer als die isohomologe; in der Gruppe des Typhusbacillus hingegen kommen die

---

*) Z. B.: Der einzige seiner Colistämme, der kein Indol bildete, wurde durch keines der Sera beeinflusst, deren homologe Stämme Indolbildner waren!

heterologen Reaktionen einander (JATTA u. a.) und der isohomologen nahezu — nicht völlig! (KRETZ u. a.) — gleich, derart, dass sie an Stelle der letzteren in Verwendung treten kann, was ihre praktische Verwertbarkeit eben begründet. Dies lässt sich nach unserer Auffassung damit erklären, dass die Stämme der eng umschriebenen Typhusgruppe einander sehr nahestehen und daher alle noch in die Gipfelhöhe der vom isohomologen Stamme aus absinkenden Agglutinationskurve fallen, wogegen die Stämme der Gruppe »Bact. coli« auf der Artenreihe weit auseinanderliegen, derart, dass die Agglutinationskurve zwischen ihnen merklich absinkt und sogar ausläuft.

Die Darstellung ergiebt ferner, dass nebst dem infizierenden Mikrobenstamme von einem Immunserum auch noch benachbarte Stämme der Art, event. auch über die Artgrenzen hinausgreifend benachbarte Spaltpilzarten mitagglutiniert werden können. Man kann in diesem Falle dann von einer »Gruppen- oder Familienagglutination« (PFAUNDLER) sprechen; eine solche erklärt die Reaktion von Typhusbazillen auf Coliserum, wie in allerjüngster Zeit konform dieser Darlegung von LOMMEL angegeben wurde, sowie eine Reihe analoger Erscheinungen an verwandten Bakterien (s. DURHAM, V. SCHRÖTTER, DE FEYFER & KAYER u. a.).

Es erübrigt noch darauf hinzuweisen, dass die erste Erkenntnis von der Thatsache der beschränkten oder relativen Spezifität der Agglutininwirkung keineswegs, wie BENSAUDE anzunehmen scheint, von ACHARD stammt: (»Ce qui est donc spécifique ce n'est pas l'action agglutinante elle-même, mais le degré auquel elle s'exerce«), sondern von GRUBER, der sich in unzweideutigen Worten in seiner ersten, berühmt gewordenen Publikation äußert: »Die Wirkung der Glabrificine (recte Agglutinine) sei keine spezifisch abgegrenzte, sondern nur graduell abgestufte, so dass jedes Glabrificin gegen die eigene Art am stärksten wirkt. Auf andere Bakterienarten ist die Wirkung um so stärker, je näher verwandt die betreffende Bakterienart ist.«

DURHAM schlug vor, dasjenige, was ich »relativ spezifisch« nenne, im Gegensatz zu dem »absolut Spezifischen« als »speziell« zu bezeichnen. Dieser Ausdruck entspricht zum mindesten dem deutschen Sprachgebrauche sehr wenig.

D. Die Verwertung der Agglutinationsreaktion beim Bact. coli.

1. Die Serodiagnose der Colibazillosen.

Die klinische Kenntnis der meisten colibazillären Krankheitsbilder ist eine noch recht lückenhafte. Es lässt sich daher schwerlich ein definitives Urteil darüber gewinnen, was die Serodiagnostik zu deren Erkenntnis heute beizutragen vermag. Doch möchte ich mich keinesfalls der Auffassung von KÖHLER & SCHEFFLER anschließen, die auch von anderen geteilt wird, dass von seiten des Bact. coli für den Ausbau der Serodiagnostik nichts zu erhoffen sei.

Sicher ist die Deutung des Befundes von Coliagglutination durch das Serum eines Kranken keine einfache; dass derselbe die Erregerschaft oder die Mitbeteiligung des Bact. coli an der Erregung des Krankheitsprozesses nicht beweist, ist nach dem Angeführten ohne weiteres klar. Alle jene Momente, welche bei der Verwertung der GRUBER-WIDALschen Reaktion in typhusverdächtigen Fällen in Frage kommen, sind auch hier zu erwägen und noch manche mehr. Dass nur ein quantitatives

Verfahren bei der Anstellung der Reaktion überhaupt verwertbare Befunde ergiebt, ist selbstverständlich und bei der GRUBER-WIDALschen Probe in gleichem Maße der Fall. Nur hoher (insbesonders im Laufe der Erkrankung hoch ansteigender und hernach fortdauernd beträchtlicher) Wirkungswert des Serums wird zu weiterer Requisition Anlass geben, bei welcher namentlich folgende Punkte Berücksichtigung finden müssen:

1. Wie verhält sich der betreffende Colistamm in Kontrollproben? Sogenannte spontane Agglutination oder Pseudoagglutination ist ein bei Colibazillen viel häufiger als bei Typhusbazillen erhobener Befund. (Zuckergehalt, Reaktion des Substrates u. s. w. vergl. RADZIEVSKY, BIBERSTEIN u. a.)
2. Wie verhält sich der Colistamm zum Serum von gesunden Individuen derselben Altersklasse?
3. Wie verhalten sich dem Bact. coli nahe verwandte Bakterienarten, namentlich Bac. typhi, zu dem Serum des Kranken.
4. Liegen betreffs der zeitlichen und räumlichen Lokalisation des Prozesses eindeutige Verhältnisse vor?

In betreff des letzteren Punktes sind Irrtümer naheliegend und wiederholt zur Diskussion gelangt. Ueberstandene Infekte haben bekanntlich lange nachwirkenden Einfluss auf den Immunkörperbestand im Blute. Wenn ferner beispielsweise das Serum eines primär enteritiskranken Individuums einen Stuhlcolistamm ungewöhnlich hoch agglutiniert, so könnte man geneigt sein, dem betreffenden Stamme eine pathogene Rolle im Darmprozesse zuzuerkennen. Dabei kann aber eine anderweitige Darmerkrankung vorbestanden haben, welche jenem Colistamm Gelegenheit zur Auswanderung in die Blase, in die Peritonealhöhle u. s. w. gab, und es kann die entzündete Blasenschleimhaut, das Peritoneum, Substrat für die zur Bildung von Agglutininen führende Wechselbeziehung zwischen Blut und Mikroben geworden sein. Eigenartig dürften sich die Verhältnisse auch dann schon gestalten, wenn die Schleimhaut des Darmes durch anderweitige Prozesse z. B. exulzeriert ist und in diesem Zustande mit saprophytischen Colistämmen in Berührung kommt. Ob in solchen Fällen etwa eine abnorm »intime« Beziehung zwischen Körpersäften und Bakterien die Ursache für das Auftreten einer spezifischen Serumreaktion werden kann, wissen wir nicht. Wenn Hunde Typhusagglutinine dadurch erwerben, dass Typhusbazillen ihren Darm passieren, ohne dort Schaden anzurichten (FRÄNKEL & OTTO), so erscheint jenes nicht unmöglich.

In Fällen intestinaler Colibazillosen liegt noch ein Umstand vor, der die Serodiagnose der Erkrankung zu erschweren pflegt. Unter den zahlreichen saprophytischen Colibazillen des Stuhles oder Darminhaltes können nämlich die Glieder der am Krankheitsprozess beteiligten Stämme völlig verschwinden. Auch wenn man aus eitrigen Stuhlpartikelchen etwa, oder aus dem Belage von Darmgeschwüren Material zur Untersuchung entnimmt, kann man noch immer sehr leicht ausschließlich oder vorwiegend Colistämme isolieren, die vom Serum nicht spezifisch beeinflusst werden. Negative Ergebnisse beweisen daher nichts und nur wenn man zahlreiche Stichproben macht, ist auf Erfolg zu hoffen (ESCHERICH, PFAUNDLER, JATTA).

Hat man in einem Falle von Typhus oder einem anderen spezifischen Infekte Agglutination von Coli- oder Paracolibazillen durch das Serum des

betreffenden Individuums gefunden und handelt es sich um die Entscheidung der Frage, ob diese Agglutination nur der Ausdruck der Zugehörigkeit des infizierenden und des agglutinierten Stammes zu einer gemeinsamen Gruppe (Gruppen-Agglutination) oder aber der Ausdruck einer sekundären Mitbeteiligung des letzteren (Mischinfektion) ist, so kann nebst anderen, oben (S. 915) bereits angedeuteten Kriterien auch das nach Castellani benannte Verfahren Aufklärung bringen. Castellani hatte gefunden, dass das Serum eines gegen die Mikroben A und B immunisierten Tieres mit Kultur des Mikroben A im Ueberschusse versetzt, die Fähigkeit verliert A zu agglutinieren, nicht aber jene B zu agglutinieren und umgekehrt; ferner, dass das Serum eines gegen einen bestimmten Mikroben immunisierten Tieres nach Sättigung mit Kultur dieses Mikroben sein Agglutinationsvermögen gegen diesen sowohl wie auch jenes gegen stammverwandte, früher »mit agglutinierte« Stämme verliert.

Sofern es erlaubt ist, die Erfahrungen vom Tierexperimente auf den Menschen zu übertragen, so würde die Aufhebung der agglutinativen Wirkung des besagten Typhusserums auf Bakterien der Coligruppe durch Sättigung mit Typhusbazillen für bloße »Gruppen-Agglutination«, die Fortdauer der Wirksamkeit für Mischinfektion sprechen. Die Castellanischen Gesetze haben mannigfache Nutzanwendung gefunden, so beispielsweise beim Studium der paratyphösen Erkrankungen (de Feyfer & Kayser); anderseits eröffnen sie eine weite Perspektive auf theoretischem Gebiete (vergl. Verney u. a.)

Nach alledem kann wohl gelten, dass serodiagnostische Versuche bei Colibazillosen der ätiologischen Erforschung von Krankheitszuständen unter Rücksichtnahme auf bestimmte Kautelen wohl dienen können und mit Erfolg gedient haben — ich verweise auf die Studien über gewisse dysenterische und »paratyphöse« Affektionen — dass aber eine praktische Serodiagnostik auf diesem Gebiete etwa jener beim Abdominaltyphus vergleichbar noch nicht geschaffen ist.

2. Serodiagnose des Colibacillus.

Schon bald nach der Entdeckung von Gruber und den Mitteilungen von Widal ging man an Versuche, Colibazillen vom Typhusbacillus und von anderen verwandten Arten durch die Agglutinationsreaktion zu unterscheiden. In der vermeintlichen Spezifität der Reaktion glaubte man das lange gesuchte qualitative Unterscheidungsmittel gefunden zu haben (v. d. Velde u. a.). Nachprüfende Forschungen aber, welche Gilbert & Fournier, Achard & Bensaude, Widal & Sicard, Durham, Stern, Beco, Sternberg, Jatta u. s. w. ausführten, lehrten, dass sich das Verhalten der verwandten Arten auch hierin nur quantitativ unterscheidet und dass eine sichere Differenzierung auf diesem Wege nur dann möglich ist, wenn die Proben völlig eindeutiges Ergebnis liefern, was meist nicht der Fall ist. Zu Unterscheidungszwecken können nur sehr hochwertige Typhus- bezw. Coliimmunsera dienen, welche besser von entsprechend vorbehandelten Versuchstieren, als von Kranken stammen (Jatta). Wird der fragliche Stamm von Typhusimmunserum annähernd gleich hoch wie Bact. typhi agglutiniert, so kann es sich um einen Typhus- oder (»Para«-)Colibazillenstamm handeln. Nur wenn der Wirkungswert von Typhusimmunserum überhaupt sehr gering ($A < 100$, v. d. Velde) oder niedriger ist, als jener von Coliimmunseris, wird man den fraglichen Stamm mit einiger Bestimmtheit in die Coligruppe einreihen dürfen.

Seit der Zeit, da man das wechselnde Verhalten verschiedener Colistämme einem und demselben Coliimmunserum gegenüber festgestellt hatte, datieren auch Versuche, innerhalb der Coligruppe Rassen, Varietäten oder engere Untergruppen auf dem Wege der Serumreaktion zu unterscheiden. Lesage will z. B. konstatiert haben, dass die pathogenen Colistämme, die er aus Säuglingsstühlen bei Gastroenteritis gewann, betreffs der Agglutinationsreaktion etwas Gemeinsames und von den Colistämmen aus normalen Säuglingsstühlen Abweichendes bieten. Sie wurden nur vom Serum der Kranken, von diesem aber auch wechselseitig (heterolog) agglutiniert, d. h. die betreffenden Stämme aus dem Stuhle aller Kranken ergaben die Reaktion mit dem Serum aller Kranken. Er sieht daher das pathogene Bact. coli, den vermeintlichen Erreger aller jener Krankheitsprozesse als eine besondere, zwar nicht biochemisch und morphologisch, aber eben durch jene biologische Reaktion vom »normalen« Bact. coli zu trennende und unterscheidbare Bakterienrasse an. Bei Nachprüfung dieser (vom Autor übrigens später selbst nicht mehr aufrechterhaltenen) Angaben fand Nobécourt, dass die heterologe Reaktion bei solchen Gastroenteritiden in der Regel negativ ausfalle, dass somit die Abtrennung der pathogenen Colirasse im Sinne von Lesage auf Grund des Verhaltens zum Serum keine Berechtigung habe. Dieser Ansicht sind auch Escherich und Pfaundler. Radzievsky versuchte, nach dem Verhalten zu Coliimmunseren aus einer großen Zahl von Colistämmen verschiedener Herkunft Gruppen biologisch untereinander verwandter Stämme zu bilden. Dies gelang jedoch nicht mit voller Schärfe; er fand zwar, dass sich Colistämme aus Krankheitsherden im allgemeinen von jenen aus gesundem Darm bis zu einem gewissen Grade unterscheiden; doch sind die Unterschiede keine sehr auffallenden und keine durchgreifenden. Auch andere ähnliche Versuche blieben ohne Ergebnis. Man kann zwar um jeden Colistamm eine Reihe besonders nahe verwandter Stämme gruppieren, welche von dem betreffenden Immunserum in höherem Grade beeinflusst werden, aber diese Gruppen sind keine scharf begrenzten noch die einzelnen Glieder durch sonstige besondere gemeinsame Merkmale ausgezeichneten, sondern es bestehen überall allmähliche Uebergänge (vergl. Bensaude, Pfaundler, Rodet, Rothberger).

Man versuchte ferner auf biologischem Wege die Frage zu entscheiden, ob die einzelnen Colibakterien des Darmes einem gemeinsamen Stamme oder mehreren Stämmen angehören. Unabhängig und ziemlich gleichzeitig stellten zu diesem Behufe Smith über Anregung von Escherich, Wolf, Radzievsky und Jatta mit je einem aus dem Stuhle eines Individuums gezüchteten Colistamme Immunsera bei Tieren her und prüften das Verhalten anderer Colistämme aus demselben Stuhle zu diesem Serum. Die Befunde von Smith lehren — insofern sie verallgemeinert werden dürfen — dass bei normalen Brustkindern die Flora einrassig ist, dass beim Uebergange zur künstlichen Ernährung jedoch eine gewisse Differenzierung der Colistämme zutage tritt. Eine sehr deutliche Differenzierung der Colirassen findet sich bei Säuglingen in Fällen mit pathologischem Stuhlbefunde.

Bei Erwachsenen allerdings scheinen die Verhältnisse anders zu liegen. Die wenigen Versuche, welche Wolf anstellte, sprechen zwar noch für »Einrassigkeit« der Darmcolistämme, aber Jatta fand, dass die (simultan homogene) Coliflora in kurzer Zeit einem gründlichen Wechsel unterliegt, so dass später oder früher (Zeitintervall?) gezüchtete

Stämme von einem bestimmten für den isohomologen und jeden ihm gleichzeitig gewonnenen Stamm hochwirksamen Immunserum nicht mehr oder nur wenig mehr beeinflusst werden. Radzievsky, der über sehr großes Material verfügt, konnte dies bestätigen, aber auch unter den gleichzeitig gezüchteten Stämmen große Verschiedenheiten in Bezug auf die Beeinflussung durch ein bestimmtes Immunserum feststellen.

Endlich wurde die Frage wieder von Kreisel aufgegriffen, der beim normalen Erwachsenen selbst zu verschiedenen Zeiten nur Glieder je eines Stammes von Colibazillen aus dem Stuhle gewonnen haben will. Diese verhielten sich einem homologen Immunserum gegenüber im Gegensatze zu Colistämmen aus anderen Individuen ganz oder nahezu gleich, wiesen nämlich in hoher Verdünnung Agglutination auf.

Die Erfahrung Kreisels, welche sich allerdings vorläufig nur auf wenige Daten bezieht, ist geeignet eine von Escherich seit langer Zeit mit Nachdruck vertretene These zu stützen, dahingehend, dass die Colibazillen des Darmes nicht einfach als Begleiter der Nahrung zufällig hineingeratene und gewucherte Keime, sondern Glieder weniger durch besondere Einflüsse selektiv begünstigter und dem Individuum des Trägers angepasster Stämme sind.

Kreisel benutzte die Charakterisierung von Colistämmen durch die Agglutination auch zur Entscheidung der Frage, ob das bei Colicystitis der Kinder gefundene Bact. coli aus dem Darme stammt, und konnte die Frage für den untersuchten Fall in bejahendem Sinne beantworten.

Allerjüngst hat Cany (gleichfalls bei Escherich) noch eine Reihe anderer biologischer und klinischer Detailfragen betreffend das B. coli des Darmes nach derselben Methode bearbeitet.

III. Die Fadenreaktion.

Im Jahre 1897 konnte ich unter dem Namen »Fadenbildung« eine neue prägnante Form der Serumreaktion bei Colibazillosen beschreiben. Der aus dem Harne eines cystitiskranken Kindes gezüchtete Colistamm mit dem Serum des Kranken in 10—100facher Verdünnung angesetzt bot am Tage nach der Mischung folgendes Bild: »Im Tropfen aus der (serumfreien) Kontrollprobe haben sich die Bazillen beträchtlich vermehrt, liegen jedoch wie tags vorher gleichmäßig zerstreut, ziemlich beweglich. In sämtlichen serumversetzten Proben dagegen bietet sich ein ganz überraschendes und fremdartiges Bild dar; die Stäbchen sind zu zarten, überaus langen Fäden ausgewachsen, welche untereinander knäuelartig verschlungen erscheinen und derart, bei schwacher Vergrößerung besehen, klumpige Gruppen bilden; diese Gruppen stehen isoliert oder hängen durch feinste Ausläufer zusammen. Zwischen den einzelnen Knäueln ist die Flüssigkeit des Tropfens vollkommen frei von Formelementen. Die Fäden und Knäuel sind ohne jede Spur von Beweglichkeit. Bei starker Vergrößerung erscheinen die Fäden stellenweise gegliedert, körnig und manchmal klobig verdickt.«

Das im Atlas enthaltene Photogramm Taf. XI, Fig. 253 (nach einer Aufnahme, die ich der Güte des Herrn Prof. O. Zoth derzeit in Innsbruck verdanke) veranschaulicht in objektiver Weise, dass in typischen Fällen dieser unter bestimmten Bedingungen regelmäßig in gleicher Weise wiederkehrenden Reaktion sämtliche Individuen zu Fäden ausgewachsen sind und buchstäblich nicht ein Stäbchen mehr isoliert bleibt,

dass ferner die Fäden total bewegungslos (Expositionszeit 2³/₄ Min.) sind, und die übrigen betonten Charaktere tragen.

Die Fadenbildung bei Bact. coli erscheint in Abstufungen. In minder typischen Fällen und bei Verwendung eines sehr stark verdünnten Serums bleiben mehr oder weniger Individuen an der Reaktion unbeteiligt und erscheinen dann als Stäbchen freiliegend zwischen den Fäden. In dieser Form ist das Phänomen nicht so kennzeichnend und kann mit der Erscheinung des Auswachsens von Bakterien zu kurzen, etwa 5—20gliedrigen Ketten verwechselt werden, wie sie im hängenden Tropfen mit oder ohne Serumzusatz ziemlich häufig gesehen wird. Solche Kettenbildungen, wie sie von Tarchetti u. a. irrtümlicher Weise mit der von mir beschriebenen, nur auf Zusatz spezifisch wirkenden Serums eintretenden Reaktion in Beziehung gebracht wurden, sind von ganz anderer Dignität, als diese selbst; sie verhalten sich zur Fadenbildung wie etwa die nicht seltene spontane Häufchenbildung in Kulturen mancher Colistämme zur Gruberschen Agglutinationsreaktion.

Sowie gewisse Andeutungen über das letztere Phänomen schon vor Grubers Mitteilungen in der Litteratur vorgelegen haben, so gilt es auch von der Erscheinung der Fadenbildung. Charrin & Roger, Metschnikoff, Landsteiner haben Bakterien in Immunseren zu längeren Verbänden auswachsen gesehen, ohne der Erscheinung besondere Bedeutung zuzuschreiben.

Was die Entstehungsweise der Fadenreaktion betrifft, so habe ich in der ersten Mitteilung die naheliegende Vermutung geäußert, dass es sich um eine Vermehrung der Individuen durch Teilung ohne Trennung handle. Diese Auffassung scheint Gruber zu teilen.

Das Auswachsen der Fäden beginnt oft schon wenige Stunden nach der Mischung erkennbar zu werden; das typische Bild der Fadenreaktion stellt sich jedoch meist erst nach 12—24 Stunden ein (Zimmertemperatur; bei Bruttemperatur etwas rascher) und bleibt durch mehrere Tage bestehen. Später tritt Zerfall ein. Die Fäden sind außerordentlich labil; ihre Fixierung daher schwierig; die sie zusammensetzenden Individuen gedeihen, auf geeignete Nährböden übertragen, mit unveränderter Wachstumsenergie und bieten keine anderen morphologischen oder kulturellen Merkmale als der Ausgangsstamm.

In analoger Weise wie die Agglutinationsreaktion in konzentriertem Serum eintreten kann, ohne dass irgend welche biologische Beziehungen zwischen dem Mikroben und dem Serum vorbestanden hätten, gilt dies auch von der Fadenbildung (Kraus). Die Fadenbildung hat demnach gleichfalls eine Bedeutung als Serumreaktion erst dann, wenn sie auch durch verdünntes Serum (1 : 30—1 : 100) typisch hervorgerufen wird. Nur dann kann man eigentlich von einem positiven Ausfalle sprechen.

Was die Bedingungen für das Auftreten der typischen Fadenreaktion bei Bact. coli betrifft, so fand ich, dass Verwendung von Serum und Mikroben aus demselben Kranken eine dieser Bedingungen sei. Ich konstatierte ferner, dass die Fadenbildung nur in jenen Fällen von Colibazillosen eintritt, in welchen eine längerdauernde und schwerere Affektion vorausgegangen war, für welche (z. B. bei Colicystitis) bestandenes hohes Fieber als Indicator gelten kann. Später habe ich gezeigt, dass sich spezifisches, fadenbildendes Serum auch experimentell erzeugen lasse. Manche Versuchstiere (Meerschweinchen), welche nach intraperitonealer Injektion von Colistämmen längerdauernde, schwere

Erkrankungen durchmachten, liefern ein Serum, welches, mit dem aus dem Krankheitsherde oder dem Blute dieser Tiere reingezüchteten Mikroben angesetzt, das Phänomen der Fadenbildung in typischer Weise ergab. Auch bei solchen Versuchen tritt in ausgesprochenem Maße die Thatsache in Erscheinung, dass die Mischung des Serums mit dem aus dem kranken Körper stammenden Keime (isohomologe Reaktion) Bedingung für das Auftreten der Fadenbildung ist, oder dass hierbei das Phänomen wenigstens am augenfälligsten erkennbar wird.

Kraus hat dem widersprochen. Er will Fadenbildung auf Zusatz von normalem Menschenserum und normalem Tierserum zu Colikulturen entstehen gesehen haben. Bei näherer Analyse der von ihm über Bact. coli ausgeführten Versuche ergiebt sich jedoch, dass nur wenige darunter ein mit meinen Angaben unvereinbares Ergebnis lieferten und dass andere diese völlig bestätigen. Eine Bestätigung lieferten ferner auch Versuche, die jüngst Sternberg ausführte. Uebrigens will ich gerne zugeben, dass die obigen Thesen, die sich auf das mir vorgelegene Material beziehen, nur mit Vorsicht und Reserve verallgemeinert werden dürfen.

Andere Theorien der Fadenbildung betreffend ist anzuführen, dass Kretz die Erscheinung dieser Reaktion mit der Anwesenheit eines Ueberschusses von spezifisch wirksamer Substanz in Beziehung bringt, während Rothberger meint, die Neigung, in Fäden auszuwachsen, sei eine unter gewissen uns jetzt noch unbekannten Umständen besonders deutlich hervortretende biologische Eigentümlichkeit gewisser Colistämme.

Es ist anzunehmen, dass gewisse Beziehungen der Fadenreaktion zur Agglutination bestehen. In vielen Fällen von Fadenbildung sah ich reine Agglutination vorangehen; in anderen jedoch war letztere nicht erkennbar, oder sehr wenig ausgesprochen; auch trat sie oft erst mehrere Stunden nach der Mischung, also zu einer Zeit auf, in welcher ihr eine spezifische Bedeutung nach dem Urteil der meisten Autoren nicht mehr zukommt. Auch Kraus, bezw. Kraus & Löw sahen wechselndes Verhalten.

Das Hauptinteresse an der Reaktion der Fadenbildung scheint mir auch heute, wie vor Jahren, nicht auf praktischem, sondern auf theoretischem Gebiete gelegen. Betreffs der hypothetischen Schlüsse, die ich an die Darlegung meiner Beobachtungsreihen knüpfte und deren Ausführung hier zu weit führen würde, sei auf die betreffende Originalabhandlung verwiesen.

Litteratur.

Achard, cit. nach Bensaude.

Agrò, E., Dei rapporti patogeni fra il bacillo del Tifo e il Bact. coli commune. Ann. dell' Instit. d'Igiene sperim. della R. Univ. di Roma, 1893.

Albarran & Mosny, Recherches sur la sérothérapie de l'infection urinaire. C. r. de l'acad. des sciences, 1896, t. 122.

Beco, Recherches sur le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. Extr. du Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique, 1896.

Bensaude, R., Le phénomène de l'agglutination des microbes. Thèse de Paris, 1897.

Biberstein, M., Beiträge zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Ztschr. f. Hyg., 1898.

Bordet, J., Le mécanisme de l'agglutination. Annal. Pasteur, 1899. — Ders., Sur le mode d'action des sérums préventives. Ibid., 1896.

Bosc & Wedel, cit. nach Wolf.

Cany, G., Les races coli bacillaires. Étude de la séro-réaction individuelle. Centralbl. f. Bakt., 1902.

Castellani, Die Agglutination bei gemischter Infektion u. s. w. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 40.

CESARIS-DEMEL & ORLANDI, Die Serumtherapie und das Bacterium coli (La sérothérapie et le bacterium coli). Mitt. a. d. XI. internat. Kongress in Rom, vol. II, 1894. — Dies., Contributo allo studio della equivalenza biologica dei prodotti del B. coli e del B. typhi. Gaz. med. di Torino, 1893.
CHARRIN & ROGER, La fatigue et les maladies microbiennes. Arch. de Phys. norm. et pathol., 1890. — Dies., Note sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. Compt. rend. soc. biol., 1889.
COURMONT, Cent cas de sérodiagnostic. Presse médicale, Paris 1897.
DURHAM, Note on the diagnostic etc. Lancet, 1896.
DURHAM, H. E., On the serum diagnosis of typhoid fever with especial reference to the bacillus of GÄRTNER and its allies. Lancet, 1898.
ESCHERICH, Th., Die Bedeutung der Bakterien in der Aetiologie der Magendarmerkrankungen der Säuglinge. Dtsch. med. Wochenschr., 1898. — Ders., Zur Kenntnis der Darmcolibazillen. Verh. 17. Kongr. f. int. Med., 1899.
DE FEYFER & KAYSER, Eine Endemie von Paratyphus. Münch. med. Wochenschr., 1902, Nr. 41, 42.
FODOR & RIGLER, Das Blut mit Typhusbazillen infizierter Tiere. Centr. f. Bakt., 1898.
FRÄNKEL, C., Ueber den Wert der WIDALschen Probe zur Erkennung des Typhus abdominalis. Dtsch. med. Wochenschr., 1897.
FRÄNKEL, C. & M. OTTO, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserums. Münch. med. Wochenschr., 1897.
FUNCK, Études sur l'immunité contre la fièvre typhoïde. Extr. du Journ. publ. par la soc. royale d. sciences méd. et natur. de Bruxelles, 1894.
GRUBER, M., Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprozesse. Münch. med. Wochenschr., 1896.
GRUBER, M. & H. E. DURHAM, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbacillus. Ebd., 1896.
HORROCKS, W. H., On the value of the agglutination test as a means of diagnosis of the Bac. typhosus from coliform organisms. Brit. med. Journ., 1900.
JATTA, M., Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination des Typhusbacillus und der Mikroorganismen der Coligruppe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900.
JEŹ, Ueber die Bedeutung der WIDALschen Serumdiagnostik. Wien. med. Woch., 1897.
JOHNSTON & TAGGART, On the difference between serum and blood solutions etc. Montr. med. Journ., 1897.
KANTHACK & WESBROOK, cit. nach WESBROOK.
KLEIN, cit. nach WESBROOK.
KÖHLER, F. & W. SCHEFFLER, Die Agglutination von Faecalbakterien bei Typhus abdominalis durch das Blutserum. Münch. med. Wochenschr., 1900.
KOLLMANN, FR., Ueber Schnellimmunisierung von Meerschweinchen gegen Bact. coli commune und eine neue Methode, die Virulenz der Colibazillen zu steigern. Hyg. Rundsch., 1897.
KRAUS, R., Ueber Antikörper in der Milch. Centralbl. f. Bakt., 1897. — Ders., Ueber Fadenbildung. Ein Beitrag zur Lehre von der Agglutination. Wien. klin. Wochenschr., 1899.
KRAUS, R. & P. CLAIRMONT, Ueber bakteriolytische Wirkungen des Taubenserums. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1900.
KRAUS, R. & L. LÖW, Ueber Agglutination. Wien. klin. Wochenschr., 1899.
KREISEL, A., Studien über Colibazillen. Centralbl. f. Bakt., 1901.
KRETZ, R., Beiträge zur Kenntnis der Agglutination der Bakterien. Jahrbuch der Wien. k. k. Krankenanstalten, Bd. 6, 1897.
KÜHNAU, Ueber die Bedeutung der Serodiagnostik beim Abdominal-Typhus. Berl. klin. Wochenschr., 1897.
LANDSTEINER, C., Ueber die Folgen der Einverleibung sterilisierter Bakterienkulturen. Wien. klin. Wochenschr., 1897.
LASCHTSCHENKO, P., Untersuchungen über das Verhalten des Bacillus typhi und Bac. coli communis zu den baktericiden Eigenschaften des Kaninchenblutes. Hyg. Rundsch., 1899.
LESAGE, Contribution à l'étude des entérites infantiles. Séro-diagnostic. Des races du B. coli. Compt. rend. soc. biol., 1897. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp., 1898.
LÖFFLER, F. & R. ABEL, Ueber die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute Typhus- und Coli-immuner Tiere. Centralbl. f. Bakt., 1896.
LOMMEL, F., Eine Fehldiagnose auf Grund der GRUBER-WIDALschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr., 1902.
MAC CRAE, Notes upon the agglutination obtained by intraperitoneal insertion of celloidin capsules containing bacilli etc. Journ. of exp. med., 1902, vol. V.

DU MESNIL-ROCHEMONT, Ueber die GRUBER-WIDALsche Serumdiagnostik bei Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr., 1897.
METSCHNIKOFF, E., Annal. Pasteur, 1891. — Ders., Sur la destruction extracellulaire des bactéries. Ebd., 1895.
NEISSER, E., Untersuchungen über den Typhusbacillus und das Bact. coli commune. Zeitschr. f. klin. Med., 1893, Bd. 23.
NOBÉCOURT, P., Recherches sur la pathogénie des infections gastro-intestinalis des jeunes enfants. Paris, G. Steinheil, 1899. — Ders., De la non-spécifité des infections gastro-intestinalis des jeunes enfants. Compt. rend. soc. biol., 1898.
ORLOWSKI, A. A., Beitrag zur Kenntnis der biologischen und pathogenen Eigenschaften des Bacterium coli commune. Dissert. St. Petersburg 1897. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1897.
PFAUNDLER, M., Ueber »Gruppenagglutination« und über das Verhalten des Bact. coli bei Typhus. Münch. med. Wochenschr., 1899. — Ders., Zur Serodiagnostik im Kindesalter u. s. w. Jahrb. f. Kinderheilk., 1899. — Ders., Zur Methodik der Serumreaktionen. Klin. therap. Wochenschr., 1899. — Ders., Eine neue Form der Serumreaktion auf Coli- und Proteusbazillosen. Centralbl. f. Bakt., 1898. — Ders., Ueber sero-diagnostische Fragen im Kindesalter. Verhandl. d. Gesellschaft f. Kinderheilk., 1898. — Ders., Zur Theorie der als »Fadenbildung« beschrieb. Serumreaktion. Wien. klin. Woch., 1899.
PFEIFFER, R., Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifische baktericide Prozesse. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1894. — Ders., Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Ebd., Bd. 27.
PFEIFFER & ISAEFF, Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg., 1894.
RADZIEVSKY, M., Beitr. zur Kenntnis des Bacterium coli. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900.
RODET, M. A., Sur l'agglutination du bac. coli et du bac. d'EBERTH par le serum des animaux immunisés. Journ. de phys. et de path. génér., 1899. — Ders., Des races de B. coli etc. Compt. rend. de la soc. biol., 1899.
ROGER & JOSUÉ, Influence de l'inanition sur la résistance à l'infection colibacillaire. Compt. rend. de la soc. biol., 1900.
ROTHBERGER, J., Ueber Agglutination des Bact. coli. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900.
SANARELLI, Études sur la fièvre typhoide expérimentale. Ann. Pasteur, 1894.
SCHOTTMÜLLER, Weitere Mitteilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bakterien. Paratyphus. Zeitschr. f. Hyg., 1901.
v. SCHRÖTTER, H., Rhino-laryngologische Mitteilungen. Monatsschr. f. Ohrenheilkunde, 1901.
SHIGA, K., Ueber den Erreger der Dysenterie in Japan. Centralbl. f. Bakt., 1898.
SMITH, H. L., Zur Kenntnis der Colibazillen des Säuglingsstuhles. Centr. f. Bakt., 1899.
SOBERNHEIM, cit. nach WESBROOK.
STERN, R., Typhusserum u. Colibazillen. Centralbl. f. Bakt., 1898.
STERNBERG, C., Zur Verwertbarkeit der Agglutination für die Diagnose der Typhusbazillen. Zeitschr. f. Hyg., 1900.
VALAGUSA, F., Aetiologie u. Serumtherapie der Kinderdysenterie. Annal. d'Igiene sperim. Vol. X, 1900.
VALLET, Le bacillus coli communis dans ces rapports avec le bacille d'EBERTH etc. Paris, G. Masson, 1892.
VEDEL, Congrès français de médecine interne. Nancy, août, 1896.
VAN DE VELDE, H., Valeur de l'agglutination dans la sérodiagnose de WIDAL et dans l'identification des Bacilles éberthiformes. Centralbl. f. Bakt., 1898.
VERNEY, Ueber gegenseitige Wirkung aufeinanderfolgender Immunisierungen im tierischen Organismus. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32.
WASSERMANN, A., Experimentelle Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1896.
WESBROOK, F. F., Beitrag zur Immunisierungsfrage. Hyg. Rundsch., 1894.
WIDAL & NOBÉCOURT, Séroréaction dans une affection à paracolibacille. Sem. méd., août 1897.
WIDAL & SICARD, Sur les affections dites paratyphoïdiques et le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp., 1896.
WOLF, SIDNEY, Beiträge zur Lehre der Agglutination mit besonderer Bezugnahme auf die Differenzierung der Coli- und Proteusgruppe und auf die Mischinfektion. Mitgeteilt von LEVY & BRUNS. Centralbl. f. Bakt., März 1899.
ZIEMKE, Zur Serumdiagnose des Typhus abdominalis. Dtsch. med. Wochenschr., 1897.

XIX.

Immunität bei Pest.

Von

Stabsarzt Professor Dr. A. Dieudonné

in Würzburg.

Mit 18 Tabellen im Text.

Die Versuche einer Immunisierung gegen Pest stützen sich auf die Beobachtung, dass das Ueberstehen dieser Krankheit gegen eine zweite Erkrankung schützt oder dass wenigstens diese dann leichter verläuft. Die Geschichte der Pest giebt hierfür eine Reihe von Beispielen; in den Pestspitälern wurden vorzugsweise als Wärter Leute angestellt, die schon einmal an Pest erkrankt gewesen waren und diese blieben dann gesund. Bei der Epidemie von Morea im Jahre 1827/28 wurden zur Pflege der Pestkranken Türken und Christen genommen, welche früher in Konstantinopel und Smyrna an Pest erkrankt gewesen waren und als Zeichen hierfür Narben von den Bubonen und Karbunkeln aufwiesen. Diese Leute, »Mortis« genannt, blieben, trotzdem sie bei der Pflege nicht die geringsten Vorsichtsmaßregeln anwandten, fast ausnahmslos gesund; einige bekamen Schmerzen in den alten Narben ohne irgend welche sonstige Krankheitserscheinungen (Netter[39]).

Auch Versuche einer Schutzimpfung wurden schon frühzeitig gemacht. Der ungarische Arzt Weszpremi (1755) und der russische Arzt Samoilowitz (1781) machten den Vorschlag, ähnlich wie bei der Blattern-Inokulation (Variolation) das Pestgift künstlich einzuimpfen und so eine Infektion leichteren Grades herbeizuführen. Samoilowitz hatte sich im Spital mit Pesteiter infiziert, erkrankte leicht und erlangte so Immunität. Er empfahl die Inokulation mit dem Eiter einer Pestbeule und zwar in der Weise, dass man einen damit getränkten Charpiebausch, ohne eine Incision zu machen, am Arme durch einen Verband befestigt. Der Eiter enthält nach seiner Meinung kein reines, sondern »halbgetilgtes oder fast gänzlich ausgeartetes« Gift, wodurch nur eine Infektion geringen Grades entsteht, die aber doch Immunisierung hervorbringt (Neuburger[39a]). Die von Valli, Sola, Cerutti u. a. ausgeführten Impfungen verliefen aber zum Teil unglücklich; so erkrankten und starben von sechs von Cerutti geimpften Personen fünf an der Pest. Diese Impfungsmethode wurde daher bald verlassen.

Neuere Beobachtungen bei der indischen Pestepidemie haben allerdings gezeigt, dass der durch das Ueberstehen der Krankheit entstandene Schutz kein absoluter ist; wiederholt wurde nach dem Ueberstehen eines Pestanfalles eine zweite Ansteckung beobachtet. So berichtet WEIR (citiert nach MÜLLER-POECH[38c]) über eine Patientin, die im Jahre 1894 in Hongkong an einem Pestbubo am Halse unter schweren Erscheinungen erkrankte. Der Bubo wurde incidiert, der ganze Verlauf dauerte $1\frac{1}{2}$ Monate. Im Dezember 1896 wurde sie in Bombay zum zweiten Male von der Pest ergriffen; es entstand ein Bubo in der rechten Leiste, die Erkrankung war in 5 Tagen abgelaufen. Wiederholt verlief auch der zweite Anfall tödlich. In der Mehrzahl der Fälle scheint aber durch einmaliges Ueberstehen der Pest ähnlich wie beim Typhus eine relative, zeitlich begrenzte Immunität einzutreten. Der wissenschaftliche Beweis hierfür wurde durch den Nachweis spezifischer Stoffe (Agglutinine, Bakteriolysine) im Blut von Pestkranken und -rekonvaleszenten erbracht.

I. Aktive Immunisierung.

1. Immunisierung mit lebenden, schwach virulenten Kulturen.

Man kann mit lebenden, wenig virulenten Kulturen bei Tieren eine Immunität gegen eine vollvirulente Kultur erzielen. So war bei den Versuchen der deutschen Kommission[5] ein Affe (Macacus radiatus), der eine subkutane Infektion mit Pestkultur nach mehrtägigem Kranksein überstanden hatte, gegen eine spätere subkutane und sogar intraperitoneale Infektion mit einer ganzen Oese vollvirulenter Kultur immun. ALBRECHT & GHON[1] konnten sowohl Ratten als Meerschweinchen durch wiederholte Vorbehandlung mit schwachvirulenten Peststämmen immunisieren, so dass ein Teil der Tiere relativ große Mengen hochvirulenter Kulturen selbst bei intraperitonealer Einverleibung anstandslos vertrug. Die Immunität hielt durch viele Monate an und bestand noch nach 7 Monaten. KOLLE & OTTO[25b] beobachteten bei Meerschweinchen, die mit einer lange im Eisschrank aufbewahrten Pestkultur kutan geimpft waren, deren Virulenz aus nicht feststellbaren Ursachen natürlicherweise abgeschwächt war, und die unter Bildung von typischen, nach 8—9 Tagen aber wieder zurückgebildeten Bubonen erkrankt waren, eine deutliche Immunität. Als die Tiere nach 2, 3 und 8 Monaten mit Dosen virulenter Pest, die normale Meerschweinchen innerhalb weniger Tage tötete, geimpft wurden, blieben 7 von 13 Tieren am Leben, ein Resultat, das sich bei Meerschweinchen selbst durch mehrmalige Injektionen abgetöteter Pestkulturen nicht erreichen lässt.

2. Immunisierung mit künstlich abgeschwächten Kulturen.

Leicht empfängliche Tiere können nur mit stark abgeschwächten oder abgetöteten Kulturen immunisiert werden. Die deutsche Kommission[5] versuchte virulente Kulturen durch Einwirkung von höheren Temperaturen (50°) oder von Chemikalien (Karbolsäure) künstlich abzuschwächen, doch war eine sichere und gleichmäßige Abschwächung nicht zu erreichen; die Pestbazillen behielten stets bis unmittelbar vor ihrem Absterben die volle Virulenz. Nach ALBRECHT & GHON[1] lässt sich eine künstliche Abschwächung virulenter Kultur ohne Schaden für

die Immunisierung durch lange dauernde Fortzüchtung der Kulturen bei 37° C erreichen, doch wurden bis jetzt keine Versuche mit derartig abgeschwächten Kulturen gemacht. KOLLE & OTTO[25b] machten Versuche mit einer Pestkultur, die von R. MAASSEN auf künstliche (nicht näher bekannte) Weise abgeschwächt war. Bei kutaner Infektion erfolgte keine Erkrankung von Meerschweinchen. Durch langdauernde Züchtung bei höheren Temperaturen (40—41° C) wurde die Kultur so weit abgeschwächt, dass sie für Meerschweinchen selbst in der Dosis von einer Kultur (das ist mehr als das Millionenfache der Dosis letalis von virulenten Kulturen) bei intraperitonealer oder subkutaner Einverleibung nicht pathogen war; auch für Ratten und Mäuse besaß die Kultur keine pathogene Wirkung. Die toxischen Effekte dieser Kultur waren gleichfalls bedeutend herabgesetzt. Durch eine einmalige subkutane Einspritzung dieser abgeschwächten Kultur, welche ein Vaccin*) im wahren Sinne des Wortes darstellt, war es möglich, mit Sicherheit Meerschweinchen, Ratten und Mäusen eine auf Monate hinaus anhaltende komplette Immunität zu verleihen. Mehr als 60 % der geimpften Meerschweinchen und mehr als 70 % der geimpften Ratten waren noch 3 Monate nach der Impfung immun. Von 44 Meerschweinchen, die einmal mit der abgeschwächten Kultur kutan oder subkutan vorbehandelt waren, kamen 28 = 63,6 % bei einer 3 bis 4 bis 8 Monate darnach erfolgten Infektion mit dem Leben davon. Die Impfverluste betrugen 22 %, von 59 Meerschweinchen starben 13, bei den Ratten 2,3 %. Von den mit dem Vaccin vorbehandelten Ratten widerstanden 72 % einer späteren subkutanen oder intraperitonealen Infektion. Bei Mäusen betrugen die Impfverluste 18 %, als immun erwiesen sich 60 %. Ueber die Dauer des Impfschutzes waren die Beobachtungen noch nicht abgeschlossen, wahrscheinlich ist eine lange dauernde Immunisierung nicht möglich. Ausgezeichnete Resultate ergab die kombinierte Anwendung von Serum und abgeschwächter Kultur. Wie wir später sehen werden, ist die Wirkung dieser Immunisierung mittels abgeschwächter Kulturen derjenigen mittels abgetöteter virulenter im Tierversuch überlegen. Jedoch ist die Verwendung der abgeschwächten lebenden Kulturen beim Menschen wohl kaum möglich, denn es könnte bei hoch empfänglichen Individuen doch einmal eine schwere Erkrankung oder gar der Tod eintreten. Dafür sprechen auch Beobachtungen, welche neuerdings KOLLE & OTTO bei Affen machten; die für Meerschweinchen so abgeschwächte Kultur tötete Affen in geringen Dosen akut.

3. Immunisierung mit abgetöteten Kulturen.

YERSIN, CALMETTE & BORREL[50] zeigten zuerst, dass man Kaninchen durch wiederholte Einverleibung von Agarkulturen, die durch einstündiges Erhitzen auf 58° C abgetötet waren, gegen eine spätere Infektion mit virulentem Material schützen kann. Auch bei Ratten und Meerschweinchen (KOLLE[22a]), sowie bei Affen (WYSSOKOWITZ & ZABOLOTNY[49]) konnte mit Kulturen, die bei 65° C abgetötet waren, eine gewisse Immunität erzielt

*) Wie KOLLE & OTTO hervorheben, wird das Wort Vaccin vielfach auch für die abgetöteten Kulturen angewandt, aber mit Unrecht, denn nach dem Vorgange von JENNER und PASTEUR sollte dieses Wort für lebende Infektionsstoffe, die abgeschwächt sind, reserviert bleiben, nachdem dieser Sprachgebrauch bei den Schutzpocken- und den Milzbrand- sowie Hühnercholeravaccins wissenschaftliches Bürgerrecht erworben hat.

werden. Eingehende Versuche über die Immunisierung mit abgetöteten Kulturen wurden von der deutschen Kommission[5] gemacht. Es zeigte sich, dass bei der Abtötung der Kulturen mit Vorsicht vorgegangen werden muss, da sonst die Schutzwirkung leidet. Durch Kochhitze wird die in den Bakterien enthaltene immunisierende Substanz schon nach kurzer Einwirkung zerstört. Chloroform und halbprozentige Phenollösung, die erst nach längerer Zeit die Bakterien töten, setzen die Schutzkraft bedeutend herab. Am wenigsten wurde diese geschädigt durch geringere Temperaturen wie 2 Stunden langes Erwärmen auf 51° C oder 1 Stunde lang auf 65°, was eben genügt, um die Bakterien sicher zu töten. Am meisten empfiehlt sich die einstündige Erwärmung auf 65° C. Die zur Immunisierung dienenden Kulturen müssen vollvirulent sein; abgeschwächte Kulturen sind viel weniger wirksam (deutsche Kommission[5], Kolle & Otto[25b]).

Kulturfiltrate zeigten bei den Versuchen der deutschen Kommission keinen starken Impfschutz. Auch Albrecht & Ghon[1] erhielten bei Ratten durch Bouillonfiltrate keinen hohen Grad von Immunität. Immerhin scheinen in ältere Kulturfiltrate immunisierende Substanzen überzugehen. Markl[37], sowie Kossel & Overbeck[27] konnten Tiere durch Injektionen von Bouillonfiltraten immunisieren, Kolle[25c] hatte dagegen nur negative Resultate.

Wie bei jeder aktiven Immunisierung tritt der Impfschutz erst eine gewisse Zeit nach der Impfung ein. Bei den Versuchen der deutschen Kommission an Affen war am dritten Tage noch keine Spur von Immunität vorhanden, am fünften Tag dagegen ein geringer Grad, am siebenten Tag war sie voll entwickelt. Ueber die Dauer der durch einmalige Injektion abgetöteter Kulturen entstandenen Immunität ist noch nichts Genaues bekannt, doch darf man sicher ähnlich wie bei Typhus mit einer mehrmonatlichen Dauer rechnen. Kolle[24] beobachtete bei der Hälfte der durch eine einmalige Einspritzung immunisierten Ratten nach 5 Monaten noch eine deutliche Immunität gegen die Pestinfektion, sogar bei intraperitonealer Infektion. Bei der Mehrzahl der Tiere war eine deutliche lebensverlängernde Wirkung zu bemerken, der Tod erfolgte zum Teil nach 4—6 Wochen an Pestmarasmus.

Die mittelst abgetöteter Kulturen erzielte Immunität hat übrigens nach der deutschen Kommission keinen so hohen Grad wie diejenige, welche durch Injektion mit lebenden Kulturen erworben wird. In letzterem Falle ertrugen die immunisierten Tiere die intraperitoneale Infektion, ohne zu erkranken, die mit toten Kulturen immunisierten Tiere erlagen dieser Infektion. Erst durch das Ueberstehen einer nachträglichen Infektion von der Haut aus wurden auch die mit toten Kulturen behandelten Tiere so weit immunisiert, dass sie die intraperitoneale Infektion vertrugen. Auch die Immunisierung mit abgeschwächten lebenden Kulturen (Kolle & Otto[25b]) ist der mit abgetöteten Kulturen überlegen.

Die aktive Immunisierung mit abgetöteten Kulturen hat eine große praktische Bedeutung dadurch erhalten, dass sie zu Schutzimpfungszwecken beim Menschen verwendet wird. Es wurden verschiedene Arten von Impfstoff hergestellt.

a) Impfstoff nach Haffkine[16, 42].

Große, drei Liter fassende Bouillonkolben, auf deren Oberfläche sterilisiertes Butterfett oder Olivenöl verteilt ist, werden mit Pestbazillen

geimpft und 6 Wochen lang bei 25—30° C aufbewahrt. Die Fettschicht begünstigt ein sehr üppiges Wachstum der Kulturen. Während dieser Zeit wird der Kolben alle 2—3 Tage tüchtig geschüttelt, wodurch die Bakterienmassen zu Boden fallen und neuem Oberflächenwachstum Platz machen. Nach 6 Wochen wird die Kultur auf ihre Reinheit durch Ueberimpfung auf Agar geprüft, dann erfolgt die Abtötung der Bakterien im Wasserbade 1 Stunde lang bei 65° C. Hat die Ueberimpfung einer Probe dieser Flüssigkeit auf Agar Sterilität ergeben, so wird so viel Karbolsäure zugesetzt, dass eine 0,5proz. Lösung entsteht, und die Flüssigkeit in kleine Fläschchen von 30 ccm abgefüllt. Der Schutzwert wird geschätzt nach der Trübung der Bouillon im Vergleich zu einer gleich großen Testkultur. Vor dem Gebrauch müssen die Röhrchen aufgeschüttelt werden, da bei ruhigem Stehen die Bazillenmassen zu Boden fallen. Die normale Dosis des Impfstoffes, subkutan eingespritzt, beträgt für einen erwachsenen Menschen 3—3½ ccm, für Frauen 2—2½ ccm, für Kinder über 10 Jahre 1 ccm und für kleine Kinder 0,1—0,5 ccm, doch wurden diese Dosen später auf weit größere Mengen (bis zu 20 ccm) erhöht. Nach der Einspritzung erfolgt eine Reaktion des Körpers, bestehend in Temperatursteigerung bis zu 39° C, allgemeinem Unwohlsein, Schwellung und Infiltration der Impfstelle, nach 24—48 Stunden gehen meist diese Erscheinungen wieder zurück. Diese Reaktion ist individuell verschieden, speziell hinsichtlich der Temperatursteigerung. Oft lässt Haffkine der ersten Impfung nach 10 Tagen eine zweite folgen, deren Dosis sich nach der Reaktion des Impflings bei der ersten Impfung richtet.

b) Impfstoff der deutschen Kommission[5].

Hierbei werden frische, möglichst virulente und gut entwickelte Agarkulturen verwendet. Gegenüber dem Haffkineschen Impfstoff hat diese Methode den Vorteil, dass eine exaktere Dosierung möglich ist und dass sich die Reinheit der Kultur besser kontrollieren lässt; außerdem ist der Impfstoff schneller und einfacher herzustellen. Eine Gefahr des Haffkineschen Impfstoffes liegt darin, dass leicht in der Bouillon neben den Pestbazillen andere Bakterien wachsen können, z. B. auch die des Tetanus und malignen Oedems. Bei dem Impfstoff der deutschen Kommission ist die Verunreinigung mit derartigen anaëroben Bakterien nicht möglich. Die zweitägigen Agarkulturen werden in Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und 1—2 Stunden lang auf 65° C erhitzt. Nach der Erhitzung wird 0,5 % Phenol zugesetzt, um den Impfstoff haltbar zu machen. Während 0,5proz. Karbollösung die immunisierende Kraft von frischen Kulturen herabsetzt, hat sie auf abgetötete keinen schädigenden Einfluss. Wie lange sich dieser Impfstoff wirksam erhält, ist bis jetzt noch nicht festgestellt.

Zur Gewinnung des Impfstoffes im Großen nimmt man nach Kolle[23] ganz weite Agarröhrchen, auf denen eine möglichst große Oberfläche hergestellt wird. Die Kulturmasse wird mit physiologischer Kochsalzlösung unter Benutzung eines starken Platinstabes abgestrichen. Bei sehr konzentrierten Aufschwemmungen lässt sich bei einstündigem Erhitzen auf 65° C nicht immer volle Sterilität erreichen (vergl. Bd. II. S. 499), dagegen gelingt dies sicher im Schüttelapparat. Bei genügender Uebung lassen sich bis zu 200 Dosen des Impfstoffes (1 Dose = 1 Agarkultur) in einer Stunde herstellen.

Die Dosis für einen Erwachsenen beträgt eine Agarkultur. Hierbei treten meist erhebliche lokale Entzündungserscheinungen und ziemlich hohes Fieber auf, das aber nach kurzer Zeit wieder zurückgeht. Viele Personen hatten übrigens nur ganz schwache Reaktionserscheinungen (deutsche Kommission[5]), doch empfiehlt es sich mit Rücksicht auf die vorher nicht zu berechnende individuelle Empfindlichkeit über die Dosis von einer Kultur nicht hinauszugehen. Bemerkenswert ist die Beobachtung der deutschen Kommission, dass Pestrekonvaleszenten schon nach der Einverleibung einer halben Kultur auffallend stark mit hohem 2 Tage andauerndem Fieber und nicht unbedenklichen Kollapserscheinungen reagierten. Das Ueberstehen der Pest scheint demnach keine Immunität gegen die intracellulären Toxine der Pestbazillen zu erzeugen.

Der Impfstoff der deutschen Kommission liefert einen stärkeren Impfschutz als der von Haffkine. Haffkine betrachtet als Vorteil seiner Methode, dass in dem flüssigen Nährboden giftige Stoffwechselprodukte entstehen, die dem Impfstoff eine hohe Wirksamkeit verleihen. Doch zeigten die Untersuchungen der deutschen Kommission, dass die immunisierende Kraft des Haffkineschen Impfstoffes hauptsächlich den Leibessubstanzen der Pestbazillen zukommt. Zu demselben Resultat kam auch Kolle[23], welcher einen Monat alte Bouillonkulturen durch Zentrifugieren in eine klare Flüssigkeit und den bakterienhaltenden Bodensatz sedimentierte. Erstere hatte nicht die geringste immunisierende Wirkung, die Menge der im Bodensatz befindlichen Bakterien und damit auch die Immunisierungskraft war gleichfalls gering; von 7 Tieren, welche mit recht großen Mengen Bodensatz, die dem Bakteriengehalt von etwa 100—150 ccm Bouillonkultur nach 4wöchigem Wachstum entsprachen, injiziert wurden, waren nur 3 immunisiert. Ueberhaupt ist nach Kolle die Menge der selbst in alten Bouillonkulturen enthaltenen Bakterienleiber sehr gering; wenn man eine möglichst homogen gemachte Bouillonkultur und Agarkultur vergleicht, indem man die letztere so lange verdünnt, bis beide den gleichen Trübungsgrad zeigen, dann findet man, dass eine Agarkultur gleich ist 80—100 ccm des Haffkineschen Impfstoffes. Der gleiche Trübungsgrad entspricht aber annähernd der Zahl der in der Flüssigkeit suspendierten Pestkeime und an diese ist die immunisierende Kraft gebunden. Ein Vorteil des Impfstoffs der deutschen Kommission ist der, dass stets frische, vollvirulente Kulturen verwendet werden, wie sie zu einer starken Schutzwirkung notwendig sind; bei dem Haffkineschen Verfahren nimmt aber die Virulenz während des langen Aufenthaltes im Brutschrank beträchtlich ab.

Wie die Tierversuche der deutschen Kommission zeigen, bedarf es zu einem wirksamen Schutz recht beträchtlicher Mengen abgetöteter Kultur. Bei braunen Affen (Makaken) war eine ganze Kultur erforderlich, bei einer halben war der Erfolg schon unsicher. Bei den hochempfänglichen grauen Affen (Semnopithecus entellus) genügte selbst eine volle Agarkultur nicht. Bei Ratten war eine Kultur gleichfalls unwirksam, erst bei Vorbehandlung mit 2 Kulturen trat bei der Mehrzahl der Tiere Immunität ein, aber nur gegen eine nachfolgende subkutane Infektion, gegen eine Infektion per os waren diese Mengen unwirksam. Bei Einverleibung dieser Dosis gehen aber bis zu 50% der Ratten an Giftwirkung ein. Mehr als zwei abgetötete Kulturen vertrugen die Ratten nicht, man konnte daher die Wirkung noch größerer Mengen von Impfstoff nicht feststellen. Tavel, Krumbein & Glücksmann[43] erreichten mit beträchtlichen Kulturmengen bei Ratten totale,

allerdings zeitlich begrenzte Immunität, dagegen nicht bei Meerschweinchen, wo nur ein chronischer Verlauf bezw. Verzögerung des tödlichen Ausganges erreicht wurde. Diese Versuche an so empfänglichen Tieren sind deshalb von Bedeutung, da sie einen Rückschluss auf den gleichfalls gegen Pest wenig resistenten Menschen zulassen. Wie wir gesehen haben, ist für die praktische Schutzimpfung die Injektion einer Agarkultur die Grenze, über die man wegen der Reaktionserscheinungen nicht hinausgehen sollte. Es ist aber nicht unmöglich, dass diese Menge keine völlig hinreichende Schutzwirkung gegen eine Infektion bietet. Allerdings ist, wie die deutsche Kommission hervorhebt, bei der natürlichen Infektion des Menschen von der Haut aus die Zahl der eindringenden Pestkeime viel geringer als bei den Tierversuchen, so dass unter Umständen schon geringe Immunitätsgrade hinreichen, um die Pestbazillen zu vernichten. Weit ungünstiger sind die Verhältnisse aber in den Fällen, wo die Infektion von den Atmungsorganen aus erfolgt.

c) Impfstoff von Lustig-Galeotti[31, 42].

Dieser Impfstoff stellt ein mittels chemischer Reagentien gewonnenes Extrakt der immunisierenden Substanzen aus den Bakterienleibern dar. Pestbazillen werden in großen Doppelschalen, in die Nähragar 1 cm hoch eingegossen ist, geimpft und die Kulturen 3—4 Tage lang bei 30° C aufbewahrt. Die Kulturen werden dann mit dem Spatel abgeschabt, hierauf zur Auflösung der Bakterienleiber sterilisierte 1proz. Kalilauge zugesetzt (zum Inhalt von 5—6 Schalen etwa 100 g), und gut verrührt, bis alles gelöst ist; es entsteht so eine hühnereiweißähnliche, fadenziehende Masse. Nach 2 Stunden wird diese Masse mit $^1/_2$proz. Essigsäure langsam und unter ständigem Umrühren etwas überneutralisiert, bis weiße Flocken — die immunisierende Substanz — ausfallen. Das Sediment wird auf Papierfilter getrocknet und rasch mit sterilisiertem Wasser so lange abgewaschen, bis die abfiltrierende Flüssigkeit eine neutrale Reaktion giebt. Man sammelt den auf dem Filter befindlichen Rückstand in Schalen und trocknet im Vacuum. Die getrocknete Masse wird pulverisiert und stellt eine hellbraune Substanz dar, die sich lange Zeit aufbewahren lässt. Diese Substanz ist nach Lustig als ein Nukleo-Proteïd zu betrachten; durch die Behandlung der Kulturen mit schwacher Kalilauge werden die immunisierenden Substanzen aus den Bakterienleibern in gelöster Form extrahiert. Als Vorteil ihres Impfstoffes betrachten Lustig & Galeotti, dass die Dosis genau bemessen werden und das Präparat trocken gehalten werden kann, so dass es bakteriellen Verunreinigungen wenig ausgesetzt ist. Bei Gebrauch wird die betreffende Quantität in 1proz. Natr.-carbon.-Lösung aufgelöst. Die normale Dosis für einen Erwachsenen beträgt 2—3 mg der Substanz in Wasser verdünnt. Nach Tavel, Krumbein & Glücksmann[13] beträgt die normale Dosis 0,0133 g Trockensubstanz, der im Berner Impfinstitut in trockenem Zustand hergestellte Impfstoff wird in Mengen von 0,04 g aufgelöst in 21 ccm Natr.-carbon.-Lösung für 3 Impfungen oder als 2 g trockenes Pulver nebst 1 Liter steriler Natr.-carbon.-Lösung für 143 Impfungen abgegeben, wobei man die Auflösung selbst besorgen muss. Das Berner Institut empfiehlt das Lustig-Galeottische Präparat wegen der Möglichkeit der genauen Dosierung und der leichteren Transportierbarkeit.

Nach den Versuchen von Lustig & Galeotti hatte der Impfstoff bei Tieren deutliche immunisierende Wirkung. Die deutsche Kom-

mission[5] hatte dagegen schlechtere Resultate als bei Verwendung von abgetöteten Kulturen. Tavel, Krumbein & Glücksmann[43] fanden keinen Unterschied in der Wirkung dieser Impfstoffe.

Kolle & Otto[25b] machten eingehende vergleichende Tierversuche über die Wirkung der von ihnen angewendeten abgeschwächten Kulturen (Vaccin), sowie der Impfstoffe von Haffkine, der deutschen Kommission und von Lustig. Die Versuche wurden an Ratten und Meerschweinchen ausgeführt. In allen Fällen zeigte sich die Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen der mit abgetöteten weit überlegen.

Bei Ratten betrugen die Impfverluste mit dem Vaccin 2,3 %, bei den anderen Impfstoffen zwischen 40 und 12 % und zwar

bei dem Impfstoff der deutschen Kommission (Agarimpfstoff)	33,3 %
bei Haffkines Impfstoff	38,5 »
bei Lustigs Impfstoff	12 »

Die Immunisierungseffekte waren bei dem Vaccin 45 %, bei Agarimpfstoff 21,9 %, bei Haffkine 22,2 % und bei Lustig 16,6 %. Wurde das Haffkinesche Verfahren mit der Immunisierung mit Vaccin verbunden, so waren die Immunisierungseffekte 50 %. Werden bei der Immunisierung mit Vaccin verschiedene nur zur Orientierung vorgenommene oder mit gleichzeitiger Seruminjektion ausgeführte Versuche abgezogen, so betrug die Zahl der im ganzen am Leben erhaltenen Tiere nach subkutaner bezw. intraperitonealer Infektion 72 %. Bei den Versuchen mit Meerschweinchen gingen von 59 mit der abgeschwächten Kultur geimpften Tieren 13 bei der Immunisierung ein; von 44 Tieren, die einmal mit dem Vaccin vorbehandelt waren, widerstanden 28 = 63,6 % einer 3 bis 4 bis 8 Monate nach der Immunisierung erfolgten Infektion. Von 26 mit Agarimpfstoff behandelten Tieren starben bei der Immunisierung 4, von den überlebenden 22 erwiesen sich nur 2 bei der späteren Infektion als geschützt. Von 20 mit dem Haffkineschen Impfstoff vorbehandelten Meerschweinchen starben 2 bei der Immunisierung, von den 18 überlebenden waren nur 2 immun. Eine Immunisierung mit Lustigs Impfstoff wurde bei den ungünstigen Resultaten an Ratten nicht versucht. Eine Kombination von Immunisierung mit Haffkineschem Impfstoff und später folgender abgeschwächter Kultur ergab nicht so günstige Resultate wie die Immunisierung mit den abgeschwächten Kulturen allein. Es gingen bei der Immunisierung zwar nur 3 von 20 geimpften Meerschweinchen ein, bei der Prüfung auf Immunität starben aber von den 17 am Leben gebliebenen Tieren 10, so dass im ganzen nur 35 % der Impflinge der Infektion mit einer virulenten Kultur widerstanden, die für Kontrolltiere absolut tödlich war.

Nach diesen Versuchen ist die Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen derjenigen mittelst abgetöteter virulenter Kulturen weit überlegen. Ueber die Dauer des Impfschutzes sind die Beobachtungen von Kolle & Otto noch nicht ganz abgeschlossen, doch sprechen viele Beobachtungen dafür, dass es bei der Pest nicht gelingt, weder mit abgetöteten Kulturen noch mit einmaliger Injektion von abgeschwächten Kulturen eine komplette Immunität für lange Zeiträume bei Tieren zu erzeugen. Es ist daher auch die Frage nach der praktischen Verwendung des abgeschwächten Infektionsstoffes noch nicht spruchreif.

d) Impfstoff nach Terni-Bandi[44].

Meerschweinchen oder Kaninchen erhalten eine kleine Menge in Bouillon aufgeschwemmter Pestbazillen intraperitoneal injiziert; die Tiere gehen nach 36—48 Stunden zu Grunde. Gleich nach dem Tode der Tiere oder noch besser nachdem man sie, um jede Einwanderung von Darmbakterien in den Peritonealraum zu verhüten, in der Agone getötet hat, wird das peritoneale Exsudat gesammelt und, wenn es zu dick ist, mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt. Das massenhaft Pestbazillen enthaltende Exsudat wird dann 12 Stunden lang im Brutschrank bei 37° gehalten, um eine größere Entwicklung von Keimen zu erhalten, und hierauf 2 Tage nacheinander je für 2 Stunden einer Temperatur von 50—52° ausgesetzt. Dadurch erhält man eine sichere Sterilisation des Impfmaterials und verhindert eine Koagulation des darin enthaltenen Serumalbumins. Endlich wird noch eine wässerige Lösung von Karbolsäure 0,5%, Natriumkarbonat 0,25% und Kochsalz 0,75% hinzugefügt, um eine Verunreinigung der Lymphe zu verhindern und ihre Resorption zu erleichtern. Die Normaldosis für den Menschen beträgt 1½—2½ ccm. Die Herstellung dieses Impfstoffes im Großen dürfte auf beträchtliche Schwierigkeiten stoßen.

Nach Terni & Bandi schützt dieser Impfstoff in Mengen von 0,1 bis 0,2 ccm Meerschweinchen und Ratten vor einer sicher tödlichen Dosis Pestkultur und zwar soll die Immunität bereits am 4.—5. Tage ausgesprochen sein. Die Dauer der Schutzkraft soll sich auf mehr als 2 Monate erstrecken, während der Haffkinesche Impfstoff bei ihren Versuchen nicht so lange wirksam war. Ueberhaupt zeigte sich der Impfstoff bei Tierversuchen angeblich dem Haffkineschen überlegen. Nachprüfungen von anderer Seite sind bis jetzt nicht bekannt geworden.

Außer diesen Impfstoffen wurde von Shiga, sowie von Besredka eine Methode der aktiven Immunisierung angegeben, welche eine kombinierte Impfung mit abgetöteten Kulturen und mit Pestserum darstellt.

Zur Herstellung eines Impfstoffes nach Shiga[22] werden von einer 3tägigen Agarkultur die ganzen Kolonien = 3 Oesen abgeschabt, im Mörser zerrieben und in physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmt, so dass 1 ccm 1 Oese enthält. Die Aufschwemmung wird 30 Minuten lang auf 60° C erwärmt, Karbolsäure bis 0,5% zugesetzt und 24 Stunden stehen gelassen. Um die infolge der schweren Resorbierbarkeit der Bakteriensubstanz eintretende hochgradige Infiltration zu vermeiden, wird zum Impfstoff Pestserum in der gleichen Dosis zugesetzt. Bei der ersten Impfung wird Impfstoff und Immunserum āā 0,6—1,0 ccm eingespritzt; nach einigen Tagen, wenn die Reaktion verschwunden ist, folgt die zweite Impfung mit Impfstoff allein 0,6—1,0 ccm. Bei sämtlichen Geimpften war die lokale und allgemeine Reaktion ganz leicht. Je nach dem Grade der Gefährlichkeit empfiehlt Shiga noch größere Dosen des Impfstoffes zu geben oder dreimal mit steigender Dosis zu impfen.

Der Impfstoff nach Besredka[64] ist eine Mischung einer Aufschwemmung einer 1 Stunde auf 60° erhitzten Pestkultur in physiolog. Kochsalzlösung mit Pestserum; dadurch werden die Pestbazillen agglutiniert und sinken zu Boden. Diese agglutinierten Bakterien werden von den Resten des ihnen noch anhaftenden Serums durch mehrfaches Auswaschen mit physiol. Kochsalzlösung befreit. Mit den so gewaschenen agglutinierten Bakterien konnte bei Tieren eine aktive Immunität von langer Dauer (bis zu 5½ Monaten) erzielt werden, die angeblich bereits nach 48 Stunden eintrat; die Empfänglichkeit der behandelten Tiere war in der Zeit bis zum Eintritt der Immunität nicht erhöht. Die

Impfung mit diesen »Serumvaccins« rief keinerlei stürmische oder beängstigende Krankheitserscheinungen hervor und es traten im Blute der geimpften Tiere reichlich spezifische Antikörper auf. Diese Serumvaccins sind nach B. lange Zeit wirksam und haltbar.

Nach den Tierversuchen von Kolle & Otto giebt die kombinierte Anwendung von Serum und abgeschwächter Kultur ausgezeichnete Resultate.

4. Anwendung und Erfolge der aktiven Schutzimpfung beim Menschen.

Für die praktische Anwendung eines Impfstoffes beim Menschen kommen folgende Gesichtspunkte in Betracht: er muss absolut unschädlich, also frei von lebenden Pestbazillen sein, er darf nicht zu starke Reaktionserscheinungen hervorrufen und muss sicher wirksam sein. Die erste Bedingung wird erfüllt durch die genaue Kontrolle mittels Kultur und Tierversuches vor der Abgabe. Eine Reaktion tritt bei jedem der oben angeführten Impfstoffe auf und zwar, wie es scheint, bei dem Haffkineschen Impfstoff (Normaldosis 3 ccm) stärker als bei dem der deutschen Kommission (1 Agarkultur). Bei dem Impfstoff von Lustig & Galeotti (Einzeldosis 3 mg) sollen die Beschwerden verhältnismäßig gering sein, doch giebt Dessy[11] an, dass die Reaktion stärker war als bei der Haffkineschen Lymphe. Bei der Methode von Shiga ist die lokale und allgemeine Reaktion infolge des Zusatzes von Immunserum angeblich ganz leicht. Der Impfstoff Terni-Bandi soll in Mengen von 1—$1^1/_2$ ccm ohne erhebliche Reizerscheinungen vertragen werden; dass beim Menschen diese Menge zum Impfschutz genügt, schließen Terni-Bandi daraus, dass eine zweite Impfung von keinerlei Reaktion gefolgt ist.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der aktiven Schutzimpfung sind wir im wesentlichen auf die Statistik angewiesen. Der Haffkinesche Impfstoff wurde in Indien im großen Maßstabe angewendet. In den $4^1/_4$ Jahren, von Anfang 1897 bis Mai 1901 wurden von dem Haffkineschen Institut 2380288 Dosen abgegeben. Die von Haffkine u. a. veröffentlichten Resultate lauten durchweg günstig, doch sind diese Statistiken, wie namentlich Bitter[7] und die nach Indien entsandte englische Pestkommission[21b] gezeigt haben, keineswegs einwandsfrei. Namentlich wird den betreffenden Zusammenstellungen zum Vorwurf gemacht, dass beim Vergleich der Erkrankungsziffer zwischen Geimpften und Ungeimpften die sonstigen Lebensverhältnisse nicht genügend berücksichtigt sind.

Die nachfolgenden Tabellen sind größtenteils dem zusammenfassenden Bericht von Bannermann[3a], sowie dem Report of the Indian Plague Commission[21b] entnommen. Die Angaben über die Wirksamkeit des Serums können nicht vollständig sein, weil sie vielfach nicht in der Litteratur, sondern in Regierungsberichten u. s. w. enthalten sind, die schwer zugänglich sind.

In dem Byculla-Gefängnis zu Bombay waren vom 23.—29. Januar 1897 9 Fälle von Pest vorgekommen, von denen 5 tödlich endeten, am 30. Januar morgens kamen 6 neue Fälle, davon 3 tödliche, vor. Am Abend desselben Tages wurden von Haffkine bei 154 Gefangenen, die sich dazu freiwillig meldeten, Impfungen von 3 ccm vorgenommen, während 183 ungeimpft blieben. Die Geimpften blieben unter den Nichtgeimpften und lebten unter denselben äußeren Bedingungen wie diese. Der weitere Verlauf der Epidemie ist aus Tabelle I ersichtlich.

Tabelle I.

	Nichtgeimpfte		Geimpfte	
	Zahl der Fälle	Tödliche Fälle	Zahl der Fälle	Tödliche Fälle
Bis zum 30. Januar 1897	15	8	—	—
Impfung am 30. Januar 1897	—	—	—	—
Am 31. » »	2	1	1	0
» 1. Februar »	1	1	0	0
» 2. » »	1	1	0	0
» 3. » »	0	0	0	0
» 4. » »	1	1	0	0
» 5. » »	2	1	0	0
» 6. » »	5	1	1	0
» 7. » »	0	0	0	0
Vom 31. Januar bis 7. Februar	12	6	2	0

Von den 183 Nichtgeimpften erkrankten also 12 und starben 6, von den 154 unter denselben Verhältnissen lebenden Geimpften erkrankten 2, davon einer am Tage nach der Impfung, so dass also nur die am 6. Februar erfolgte Pesterkrankung als ein Misserfolg der Schutzimpfung zu betrachten ist.

In der portugiesischen Kolonie Damaun (nördlich von Bombay) wurden bei dem Ausbruch der Pest im Frühjahr 1897 Impfungen im Großen ausgeführt und zwar in 3 Serien. Das Resultat dieser Impfungen ist aus Tabelle II ersichtlich.

Tabelle II. Pestimpfungen in Damaun 1897.

	Geimpft				Ungeimpft		
	Zahl	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in %	Zahl	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in %
1. Impfung vom 23.—26. März 1897. Resultate vom 26. März bis 23. April 1897	1017	23	6	0,58	7213	716	9,9
2. Impfung vom 17. April bis 2. Mai 1897. Resultate vom 2.—19. Mai 1897	1639	64	27	1,6	5869	674	11,5
3. Impfung vom 21.—23. Mai 1897. Resultate vom 23. bis Ende Mai 1897	2164	4	3	0,14	4643	93	2,0

Interessant ist der Verlauf der Pest in 62 Familien, von denen jede sowohl geimpfte wie ungeimpfte Mitglieder besaß. (Tabelle III.)

Tabelle III.

	Zahl	Erkrankungen		Todesfälle		
		Zahl	in %	Zahl	in %	Sterblichkeitsprozente der an Pest Erkrankten
Nichtgeimpfte	123	55	44,7	38	30,9	69
Geimpfte	255	50	19,6	20	7,8	40

Der Unterschied der Zahl der Todesfälle in diesen Familien bei den Geimpften und Nichtgeimpften beträgt 23,1%.

Von den in Nieder-Damaun lebenden 306 Parsis waren 277 geimpft und 29 nichtgeimpft. Von den 277 Geimpften erkrankten 8 und starb einer (0,36%), von den 29 Nichtgeimpften erkrankten 4 und starben 4 (13,8%). Dabei lebten Geimpfte und Nichtgeimpfte genau unter denselben Bedingungen.

In Lanowli, wo die Pest im Mai 1897 ausgebrochen war, wurde Ende Juli mit den Impfungen begonnen. Die tägliche Zahl der Geimpften und Ungeimpften wurde sorgfältig notiert, ebenso die einzelnen Pest- und Todesfälle. Die Zahl der Geimpften nahm täglich zu. Der Verlauf der Pest unter den Geimpften und Nichtgeimpften ist aus der dem Bericht von Condon[10b] »The Bombay Plague« entnommenen Tabelle IV ersichtlich.

Tabelle IV. Pestimpfungen in Lanowli 1897.

	Ungeimpfte Bevölkerung	Zahl der Erkrankungen	Todesfälle	Geimpfte Bevölkerung	Zahl der Erkrankungen	Todesfälle
24. Juli 1897	711	4	4	45	—	—
25. » »	636	5	5	116	—	—
26. » »	621	4	3	126	—	—
27. » »	568	2	2	175	—	—
28. » »	544	3	3	197	—	—
29. » »	472	2	1	266	—	—
30. » »	460	6	4	276	—	—
31. » »	430	3	2	300	1	1
1. August »	398	8	6	328	3	1
2. » »	373	8	6	342	3	2
3. » »	341	1	1	363	1	—
4. » »	336	3	2	366	1	—
5. » »	331	1	—	368	1	—
6. » »	329	3	1	367	—	—
8. » »	323	1	—	370	—	—
9. » »	322	1	1	370	—	—
10. » »	320	1	—	371	1	—
11. » »	319	1	1	370	—	—
12. » »	318	1	—	370	1	1
13. » »	316	1	1	370	—	—
14. » »	315	1	—	370	—	—
17. » »	314	1	—	370	—	—
19. » »	313	1	1	370	1	1
20. » »	312	1	—	369	—	—
22. » »	311	6	5	369	—	—
23. » »	305	—	—	369	1	1
26. » »	305	1	1	368	—	—
3. September »	304	1	1	368	—	—
4. » »	303	1	—	368	—	—
6. » »	302	1	1	368	—	—
7. » »	301	3	3	368	—	—
13. » »	298	1	1	368	—	—
23. » »	297	1	1	368	—	—
Summe	—	78	57	—	14	7

Von den (durchschnittlich berechneten) 377 Ungeimpften erkrankten also 78 und starben 57, von den 323 Geimpften dagegen erkrankten nur 14 und starben 7; der Unterschied in der Zahl der Todesfälle beträgt also 85,7%.

In Kirkee brach die Pest in den vier Artillerie-Kantonnements aus, die leicht isoliert werden konnten, weil außerhalb der Stadt gelegen. Alle Fälle wurden in ein besonderes Hospital gebracht und alles des-

infiziert. Dennoch erkrankten immer von den Ungeimpften auf 6 Personen 1 und von 3 Erkrankten starben 2. Die Gesamtzahl der Bewohner betrug 1530, davon ließen sich 671 freiwillig impfen. Unter diesen 671 Geimpften kamen 32 Erkrankungen 4,7%) und 17 Todesfälle 2,5%) vor, unter den 859 Ungeimpften dagegen 143 Erkrankungen 16,6%) und 98 Todesfälle (11,4%). Die Bevölkerung lebte auch hier genau unter den gleichen Bedingungen.

Im Umerkhadi-Gefängnis zu Bombay wurde Ende Dezember 1897 zu Versuchszwecken nur die Hälfte der Gefangenen geimpft. Unter den 147 Geimpften erkrankten 3, und zwar so mild, dass es zweifelhaft war, ob es sich überhaupt um Pest handelte, unter den 127 Ungeimpften erkrankten 10 und starben 6.

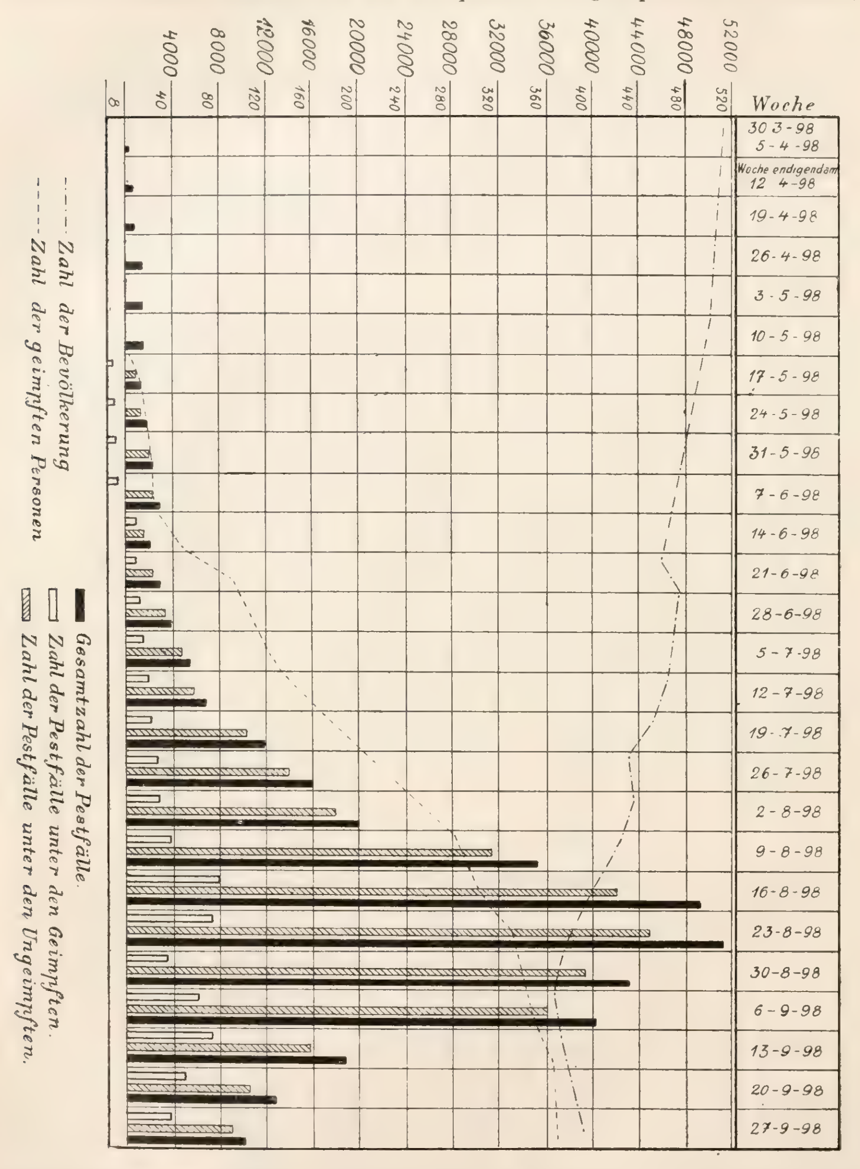
In Undhera (1031 Einwohner), wo die Pest Ende Dezember 1897 ausbrach, wurde am 12. Februar 1898 die Impfung bei 513 Einwohnern ausgeführt. Diese wurden in einzelnen Häusern zur Hälfte geimpft, zur Hälfte blieben sie ungeimpft und ebenso die Hälfte Männer, die Hälfte Frauen und die Hälfte Kinder. Die Resultate wurden untersucht am 4. April 1898. In 28 befallenen Familien waren unter 71 Geimpften 8 Fälle und 3 Todesfälle, unter 64 Ungeimpften 27 Fälle und 26 Todesfälle, also unter den Geimpften 89,6% weniger Mortalität. Der erste Fall unter den Geimpften kam 8 Tage nach der Impfung vor.

In Hubli, wo die Pest 1898 ausbrach, wurden Impfungen im Großen ausgeführt; am 11. Mai wurde damit begonnen und bis 27. September waren von den etwa 48000 Einwohnern 38712 geimpft, Ende September waren nur noch 603 Einwohner nicht geimpft. Vom 11. Mai bis Ende September kamen 2761 Todesfälle an Pest vor, davon 2482 bei den Nichtgeimpften und 349 bei den Geimpften. Trotzdem die Zahl der Ungeimpften vom August ab nur noch gering ist, ist die absolute Zahl der Todesfälle unter diesen doch 7—8mal größer als bei den Geimpften. Der Verlauf in den einzelnen Wochen ist aus der Tabelle V und der

Tabelle V. Pestimpfungen in Hubli.

	Zahl der Bevölkerung nach dem wöchentlichen Census	Zahl der Nichtgeimpften	Zahl der Geimpften	Pesttodesfälle unter den Nichtgeimpften	Pesttodesfälle unter den Geimpften
11. Mai bis 14. Juni 1898	Zwischen 50000 u. 47427	44573	2854	47	1
15. Juni » 21. » »	47082	41494	5588	22	3
22. » » 28. » »	47485	39042	8443	29	1
29. » » 5. Juli »	46537	36020	10517	55	6
6. Juli » 12. » »	46518	33255	13263	34	6
13. » » 19. » »	45240	29716	15524	82	7
20. » » 26. » »	43809	24112	19697	100	15
27. » » 2. Aug. »	43707	21031	22676	140	16
3. August » 9. » »	42768	15584	27184	272	19
10. » » 16. » »	40441	10685	29756	386	61
17. » » 23. » »	39400	6367	33033	371	41
24. » » 30. » »	38210	4094	34116	328	28
31. » » 6. Septbr. »	38382	2731	35469	227	34
7. Septbr. » 13. » »	38408	1116	37292	138	46
14. » » 20. » »	39142	937	38205	106	35
21. » » 27. » »	39315	603	38712	58	20

Tabelle VI. Die Pest in Hubli unter den Geimpften und Ungeimpften (nach LEUMANN).



vorstehenden graphischen Darstellung (dem Bericht von LEUMANN über die Schutzimpfungen in Hubli[29a] entnommen) ersichtlich.

Von den (durchschnittlich berechneten) 24631 Geimpften starben 338 (1,3%), von den 17786 Nichtgeimpften 2348 (13,2%), also zu Gunsten der Geimpften eine Sterblichkeitsverminderung von 89,6%. Mit jeder Woche nahm die Zahl der Nichtgeimpften ab und doch ist die absolute Zahl der Todesfälle beträchtlich höher als bei den Geimpften.

In Broach betrug die Einwohnerzahl am 11. März 1894 27000. Von diesen waren

geimpft 1970 mit 6 Fällen 4 Todesfällen (0,2% Sterblichkeit)
ungeimpft 25030 » 564 » 460 » (1,8% »)
also 88,8% Besserung der Mortalität zu Gunsten der Geimpften. Die Parsi-Gemeinde hatte

Geimpfte 1080 mit 2 Fällen 1 Todesfall (0,1% Sterblichkeit)
Ungeimpfte 763 » 3 » 5 » (0,6% »)

In Dharwar brach die Pest im August 1898 aus. Von 21038 Einwohnern waren 3535 einmal, 2428 zweimal geimpft.

Von 3535 1mal Geimpften erkrankten 20 und starben 6
» 2428 2mal » » 8 » » 1
» 4200 Ungeimpften » 100 » » 71

In Gadag dauerte die Pest vom 18. November 1898 bis Ende Februar 1899.

Unter 1365 1mal Geimpften kam. 32 Erkrank. u. 14 Todesf. (43,7%) vor
» 11639 2mal » 161 » » 69 (42,8%) »
» 4163 Ungeimpften » 278 » » 216 » (77,7%) »

mithin ein Rückgang der Sterblichkeit um 77,7%, bezw. 87,6%.

Im Belgaum-Kantonnement wurde die Bevölkerungszahl und Zahl der Pestfälle wöchentlich festgestellt. Die durchschnittliche Zahl jeder Woche betrug für die

Geimpften 4842 mit 78 Fällen und 10 Todesfällen (0,83% Sterblichk.)
Ungeimpften 4558 » 506 » » 346 » (7,59% »)

Bei der 49. Batterie Artillerie in Belgaum kamen unter 334 Leuten vom 31. Mai bis 7. Juli 1899 23 Fälle mit 17 Todesfällen vor. Am 5. Juni begann die Impfung und unter den 311 Geimpften trat kein Pestfall mehr auf.

Einen Vergleich der Mortalität zwischen den Geimpften und Nichtgeimpften giebt folgende aus 7 Pestspitälern stammende Tabelle (Report of the Indian Plague Commission[21 b]).

Tabelle VII. Todesfälle bei Geimpften und Nichtgeimpften in 7 Pestspitälern.

Krankheiten in	Ein- und zweimal geimpfte Patienten			Nichtgeimpfte Patienten			Verhältnisse der Sterblichkeit unter den Nichtgeimpften zu der unter den Geimpften
	Zugegangen	Gestorben	Mortalität der Zugegangenen in %	Zugegangen	Gestorben	Mortalität der Zugegangenen in %	
Dharware	104	30	29.0	653	404	62	2,1 : 1
Gadag	107	56	57.2	184	130	70	2.3 : 1
Bangalore Stadt	57	31	54.4	2074	1391	67	1.2 : 1
Bangalore Nordspital	87	24	27.6	853	572	67	2,8 : 1
Bangalore Südspital	41	12	29.3	727	450	62	2,1 : 1
Bangalore (Militärspital)	121	80	66.0	69	59	78	1.2 : 1
Mysore Stadt	26	9	34.0	180	92	51	1,5 : 1
Summa	543	242	44,56	4740	3098	65,36	

Demnach starben von 543 aufgenommenen Patienten, die geimpft waren, 242 = 44,56%, von 4740 nichtgeimpften 3098 = 65,36%, also eine Mortalitätsrate zu Gunsten der Geimpften von 20,8%. Der töd-

liche Ausgang bei den nach der Impfung Erkrankten ist also seltener, auch soll nach der Beobachtung der indischen Aerzte der ganze Krankheitsverlauf ein leichterer sein. Durch die Impfung würde also die Mortalität der Erkrankten herabgesetzt.

Die Frage, ob eine wiederholte Impfung einen gesteigerten Schutz gewährt, wurde, wahrscheinlich infolge der Anwendung verschieden starker Schutzflüssigkeiten, ganz verschieden beantwortet. Während manche Beobachter einen gesteigerten Schutz bei den mehrmals Geimpften gegenüber den nur einmal Geimpften im Verhältnis wie 1 : 9 berichteten, fanden andere eher eine Verminderung (siehe Tabelle VIII).

Tabelle VIII. Vergleich der Wirksamkeit der ein- und zweimaligen Impfung.

Ort der Epidemie	Zahl der Geimpften		Prozentsatz der Erkrankungen bei den		Prozentsatz der Todesfälle bei den		Prozentsatz der Sterblichkeit der Erkrankten bei den		Verhältnis der Erkrankungen unter den einmal Geimpften zu den unter derselben Zahl von zweimal Geimpften	Verhältnis der Todesfälle unter den einmal Geimpften zu den unter derselben Zahl von zweimal Geimpften
	Einmal Geimpfte	Zweimal Geimpfte	Einmal Geimpften	Zweimal Geimpften	Einmal Geimpften	Zweimal Geimpften	Einmal Geimpften	Zweimal Geimpften		
Daman	254	128	31,5	8,6	13,4	1,5	42,5	18,2	2,3 : 1	3,6 : 1
Gadag	2528	6868	1,3	1,5	0.5	0,7	42,5	44,2	0,9 : 1	0.9 : 1
Dharwar	3270	3463	1,7	0,6	0,6	0,2	33,3	28,6	1,2 : 1	2,8 : 1
Hubli	9514	13453	—	—	0,5	0,5	—	—	—	—
			Zahl der Zugänge		Zahl der Todesfälle					
Khoja Pesthospital	—	—	35	27	17	7	48,7	26,0	—	—
Gadag Pesthospital	—	—	32	75	15	41	47,0	59,7	—	—
Dharwar Pesthospital	—	—	157	50	53	26	34,0	52,0	—	—

Relativ genaue Zahlen ergeben Statistiken bei Truppenteilen, Bahnbeamten u. s. w., so z. B. die des Personals der »Southern Mahratta Railway« (Juni 1898)[10b] und der dortigen Spinnerei (vergl. Tabelle IX).

Tabelle IX. Schutzwirkung bei ein- und zweimaliger Impfung.

	Zweimal Geimpfte				Einmal Geimpfte				Nichtgeimpfte			
	Zahl	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in %	Zahl	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in %	Zahl	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in %
Arbeiter der Southern-Mahratta-Spinnerei	1040	nicht bekannt	22	2,11	58	nicht bekannt	8	13,79	77	nicht bekannt	20	26,66
Bahnpersonal der Southern-Mahratta-Bahn (Hubli)	990	6 (0,6%)	1	0,1	270	5 (1,8%)	1	0,1	760	35 4,6%)	21	2,7

Bei den Arbeitern der Spinnerei betrug also die Verminderung der Sterblichkeit zu Gunsten der Geimpften 89,7%, bei dem Bahnpersonal 94.1%.

Im allgemeinen ist also der Schutz bei den mehrmals Geimpften oft ein etwas größerer als bei den nur einmal Geimpften, aber keineswegs konstant.

Von erheblichem Einfluss auf die Schutzwirkung ist dagegen die Stärke und die Menge des auf einmal verimpften Impfstoffes, wie aus nachstehender Uebersicht (Tabelle X) hervorgeht.

Tabelle X. Vergleich der Wirkung des stärkeren und schwächeren Impfstoffes.

	Zahl der einmal geimpften Personen	Zahl der Erkrankungen absolut	Zahl der Erkrankungen %	Zahl der Todesfälle absolut	Zahl der Todesfälle %	Von den Erkrankten starben %
Starker Impfstoff	1017	49	4,8	15	1,5	30,6
» »	87	23	26,6	4	4,6	17,4
Schwächerer Impfstoff	628	41	6,5	20	3,2	48,8
» »	167	57	34,0	30	18,0	31,6
Impfung mit voller Dosis	1924	70	3,6	22	1,1	31,4
» » » »	199	60	30,0	21	10,6	35,0
» » reduzierter Dosis	270	21	7,8	4	5,2	66,7
» » »	55	20	36,5	13	22,3	65,0

Der Unterschied bei der Verwendung verschieden starker Impfstoffe und verschieden großer Menge Flüssigkeit ist sehr deutlich.

Von Wichtigkeit ist die Frage, wie bald nach der Impfung die Schutzwirkung eintritt und wie lange diese vorhält. Die indische Pestkommission musste sich mit dem Nachweis begnügen, wie bald nach der Impfung und wie lange nachher sich ein günstiger Einfluss überhaupt bemerkbar macht. Dieser Einfluss ist aus folgenden 3 Tabellen (XI, XII und XIII) ersichtlich.

Tabelle XI. Dauer der Schutzwirkung der Pestimpfung.

Zahl der Erkrankungen unter den einmal Geimpften.

Am Tage der Impfung		Am 1. Tage nach der Impfung		Am 2. Tage nach der Impfung		Am 3. Tage nach der Impfung		Am 4. Tage nach der Impfung		Am 5. Tage nach der Impfung		Nach dem 5. Tage nach der Impfung	
Fälle	Tödliche Fälle	Fälle	Tödliche Fälle	Fälle	Tödliche Fälle	Fälle	Tödliche Fälle	Fälle	Tödliche Fälle	Fälle	Tödliche Fälle	Fälle	Tödliche Fälle
11	7	9	4	8	3	7	5	8	0	6	0	93	30

Wie aus Tabelle XI ersichtlich, war bei 142 einmal geimpften Kranken die Krankheit aufgetreten:

am Tage der Impfung	am 1.	am 2.	am 3.
11 mal mit 63,6%	9 mit 44,4%	8 mit 37,5%	7 mit 71,4% Mortalität

am 4.	am 5. Tage	nach 5 Tagen nach der Impfung
8 mit 0	6 mit 0	93 mal mit 32,3% Mortalität.

Nach Tabelle XII trat die Krankheit auf bei 354 Personen, die einmal geimpft waren,

innerhalb der ersten 3 Tage	später als 3 Tage nach der Impfung
bei 55 mit 62%	bei 299 mit 43,3% Mortalität.

Tabelle XII.

Ort	Erkrankungen bei den einmal geimpften Personen am Tage der Impfung und den folgenden 3 Tagen.			Erkrankungen bei den geimpften Personen später als 3 Tage nach der Impfung.		
	Fälle	Tödliche Fälle	Sterblichkeit in %	Fälle	Tödliche Fälle	Sterblichkeit in %
Dharwar	35	19	34,0	107	30	28,0
Karachi	6	6	100	41	19	48,5
Daman	7	5	71,5	84	31	37,0
Baroda	4	1	25,0	9	3	33,3
Belgaum	3	3	100	58	30	52,0
Summe	55	34	62,0	299	113	43,3

Zufolge Tabelle XIII trat die Krankheit auf bei 265 Personen, die trotz einmaliger Impfung erkrankten

innerhalb der 1. Woche bei 72 Pers. mit 47% — später als innerhalb der 1. Woche n. d. Impfung bei 193 Personen mit 41% Mortalität.

Tabelle XIII.

Ort	Erkrankungen am Tage der Impfung oder später, bis zum 7. Tage nachher			Erkrankungen später als 7 Tage nach der Impfung		
	Fälle	Tödliche Fälle	Sterblichkeit in %	Fälle	Tödliche Fälle	Sterblichkeit in %
Undhera	2	1	50,0	6	3	50,0
Karachi	11	8	77,7	38	18	47,4
Bulsar	13	5	38,5	71	26	36,0
Billimora und Koili	6	4	66,6	33	21	63,0
Dharwar	50	16	33,0	45	11	24,5
Summe	72	34	47,0	193	79	41,0

Diese Angaben gewähren nur einen allgemeinen Anhalt für den günstigen Einfluss der Impfung, lassen aber einen zahlenmäßigen Ausdruck für den Eintritt, die Höhe und die Dauer des Schutzes nicht erkennen.

Calmette & Salimbeni[8] sprachen auf Grund von Tierversuchen die Befürchtung aus, dass die Impfung bei bereits mit Pest infizierten oder sogar erkrankten Personen schädlich wirken könne. Auf Grund der Erfahrungen in Indien zeigte aber Bannermann[3], dass dies unrichtig ist. In Dharwar erkrankten während der auf die Impfung folgenden 10 Tage (Inkubationszeit der Pest) 74 von den Geimpften; es ist also anzunehmen, dass viele schon den Keim der Pest in sich trugen, als sie geimpft wurden. Von diesen 74 genasen 47 und starben 27 = 36,5%, während die Sterblichkeit bei den Nichtgeimpften 80,8% betrug. Aus einer Reihe von Beobachtungen stellt Bannermann nebenstehende Tabelle XIV zusammen.

Nach Bannermann müsste, wenn die Ansicht von Calmette & Salimbeni richtig wäre, die Zahl der Todesfälle bei den im Inkubationsstadium der Pest Geimpften eine weit höhere sein, sie ist aber niedriger als bei den Nichtgeimpften. Die Impfung während der Inkubationszeit wäre also nicht schädlich, sondern würde im Gegenteil die Aussicht auf Heilung bessern. Doch geht aus der Statistik hervor, dass die Zahl

der Todesfälle bei den 1—3 Tage vor dem Ausbruch der Krankheitserscheinungen Geimpften eine höhere ist.

Nach diesen Statistiken ist also dem Haffkineschen Verfahren zweifellos eine deutliche Schutzwirkung zuzuerkennen, aber der Schutz ist kein absoluter, da auch nach der Impfung noch genug Pestfälle mit tödlichem Ausgange vorkommen, auch hält der Impfschutz verhältnismäßig kurze Zeit, höchstens 6 Monate an. Wie Bitter[7] in seiner kritischen Besprechung

Tabelle XIV. Pesterkrankungen unter den während der Inkubationszeit Geimpften.

	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in %
Fälle, bei denen die Pest bereits ausgebrochen war zur Zeit der Impfung oder an demselben Tag noch ausbrach	43	21	48,8
Fälle, bei denen die Pest ausbrach:			
am 1. Tage nach der Impfung	40	23	57,5
» 2. » » » »	40	22	55,0
» 3. » » » »	38	21	55,3
» 4. » » » »	27	10	37,0
» 5. » » » »	37	18	48,6
» 6. » » » »	26	10	38,5
» 7. » » » »	29	14	48,3
» 8. » » » »	24	9	37,5
» 9. » » » »	24	15	62,5
» 10. » » » »	30	9	30,0
nach dem 10. » » » »	566	230	40,6
Gesamtsumme der Pestfälle unter den Geimpften	924	402	43,5
Gesamtsumme der Pestfälle unter den Nichtgeimpften	5079	3726	73,7

der Haffkineschen Resultate hervorhebt, sind wir von einer idealen Schutzwirkung, wie sie z. B. bei der Pockenimpfung erreicht wird, noch weit entfernt, wenn 4—20% der Geimpften erkranken und 2—8% sterben. Auch Kolle & Otto[25b] sind auf Grund der früher erwähnten Tierversuche der Ansicht, dass man keine zu hohen Erwartungen an die Immunisierungskraft und den Wert der bisher empfohlenen Schutzimpfungsverfahren stellen solle. Jedenfalls wäre es unrichtig und aussichtslos, die Pest ausschließlich, wie es Haffkine vorgeschlagen hatte, durch Schutzimpfungen ausrotten zu wollen. Wir können die aktive Schutzimpfung nur als ein wertvolles Unterstützungsmittel betrachten, die aber die anderen Bekämpfungsmaßnahmen keineswegs entbehrlich macht. Selbst wenn es gelingt, die Impfung noch wesentlich wirksamer zu gestalten, würde sie nicht die hygienischen Maßnahmen ersetzen können. Bitter hat auf die technische Schwierigkeit einer Massenimpfung hingewiesen; um die Einwohner einer Stadt wie Bombay durchzuimpfen, würden 50 Aerzte 80 Tage zu thun haben und gegen 3000 Liter abgetöteter Kulturen gebrauchen. Es wäre ein großer Fehler, wenn man, wie es in Indien unter dem Einfluss von Haffkine der Fall war, auf die Anwendung sanitätspolizeilicher Maßnahmen verzichten und sich auf die Schutzimpfung be-

schränken würde. Dagegen eignet sich die Impfung besonders zum Schutz von kleineren Bevölkerungsgruppen, an Bord von Schiffen, in Kasernen, eventuell auch für Bewohner von Pesthäusern, dann zur Immunisierung von besonders exponierten Personen, Aerzten, Krankenwärtern, Laboratoriumsdienern, Personen, welche mit der Reinigung und Desinfektion von Pesthäusern zu thun haben. Hier kann die Impfung von größtem Nutzen werden; zu einer obligatorischen Anwendung (etwa analog der Schutzpockenimpfung) ist sie aber durchaus ungeeignet.

Auch die indische Pestkommission[21b], welche äußerst genau die Haffkineschen Resultate nachprüfte, kommt zu dem Resultat, dass die Erfolge keineswegs so vollkommen günstige sind wie sie von Haffkine u. a. dargestellt werden. Insbesondere weist die Kommission auf die Unsicherheit der statistischen Angaben hin, die durch die Verhältnisse bedingt ist. So konnte die zum Vergleich herangezogene Zahl der Nichtgeimpften oft nur geschätzt werden, ferner wurden zahlreiche Erkrankungsfälle verheimlicht und die Geimpften konnten nicht dauernd unter Kontrolle gestellt werden. Auch bemängelt die indische Kommission, dass für die verwendete Impfflüssigkeit kein irgendwie zuverlässiger Schutzwertmesser (Standard) vorhanden war. Infolge der ungleichen Schutzkraft des verwendeten Impfstoffes tritt der Impfschutz nach verschieden langer Zeit ein, wodurch ein Vergleich sehr erschwert wird. Die meisten Statistiken gewähren nur einen allgemeinen Anhalt für den günstigen Einfluss der Impfung, lassen aber einen zahlenmäßigen Ausdruck für den Eintritt, die Höhe und die Dauer des Schutzes nicht erkennen. Im Jahre 1903 beabsichtigte die indische Regierung einen größeren Versuch zu unternehmen, indem die Bevölkerung einer Provinz (etwa 6 Millionen Menschen) mit Haffkineschem Impfstoff immunisiert werden sollte. Der Versuch wurde aber aufgegeben, weil sich bei der Impfung von einigen Hundert Menschen 18 Todesfälle an Tetanus ereigneten.

Die indische Pestkommission[21b] kommt auf Grund ihrer eingehenden Forschungen zu folgendem zusammenfassenden Ergebnis über die Haffkinesche Impfung.

1. Die Impfung vermindert zwar merklich das Auftreten von Pestfällen bei der geimpften Bevölkerung, aber der Schutz gegen Erkrankungen ist kein absoluter. Einerseits sind Personen erkrankt, die innerhalb der zwei Jahre vor dem Anfall 4mal geimpft waren, andererseits erkrankten bis zu 8% einer geimpften Bevölkerung (Bulsar) an Pest. Verschiedene Verhältnisse haben es unmöglich gemacht, für den Schutz, den die Impfung gegen einen Pestanfall gewährt, einen zahlenmäßigen Ausdruck zu finden.

2. Die Impfung vermindert die Mortalitätsrate unter der geimpften Bevölkerung und zwar nicht nur, weil die Krankheitsfrequenz verringert wird, sondern auch, weil die Heftigkeit der Fälle durch die Impfung geringer wird. Doch kann für den Betrag, um den die Mortalitätrate verringert wird, eine bestimmte Zahl nicht angegeben werden.

3. Der Schutz, den die Impfung innerhalb der ersten Tage nach der Impfung gewährt, scheint nicht groß zu sein.

4. Dagegen hält dieser Schutz sicher eine erhebliche Zahl von Wochen, vielleicht sogar eine Anzahl von Monaten an.

5. Die verschiedene Stärke des Impfstoffes hat offenbar einen großen Einfluss auf die Erfolge der Schutzimpfung. Wahrscheinlich giebt eine

bestimmte Menge Schutzflüssigkeit den höchsten Grad von Schutzwirkung; ist es möglich, diese Menge mit einem Male einzuimpfen und erweist sich der dadurch gewonnene Schutz dauernd, so kann von der Wiederimpfung mit Vorteil Abstand genommen werden. Die besten Impfresultate werden aber erst erzielt werden, wenn eine genaue Methode der Wertbemessung (Standardisation) der Schutzflüssigkeit ausgearbeitet ist.

Schutzimpfungen mit dem Impfstoff der deutschen Kommission sind bis jetzt noch nicht in größerem Maßstabe ausgeführt worden, so dass ein Urteil über die Wirksamkeit dieses Impfstoffes im Vergleiche zu dem von HAFFKINE nicht möglich ist.

DESSY[11] impfte bei der Pestepidemie in S. Nicola (La Plata 600 Personen mit dem LUSTIGschen und 200 mit dem HAFFKINEschen Impfstoff und zwar durchweg Arbeiter oder Beamte des Zollhauses und des Hafens, wo die Pest einen besonders schweren Charakter angenommen hatte. Keiner der Geimpften erkrankte. Nach DESSY ist der LUSTIGsche Impfstoff dem von HAFFKINE vorzuziehen, weil die Schutzwirkung größer ist, und weil er in trockenem Zustand aufbewahrt und ganz genau dosiert werden kann. Der Impfstoff von SHIGA[22] wurde bei der Epidemie in Kobe und Osaka 1899 bei 47 Personen verwendet; keine erkrankte an Pest. Der Impfstoff TERNI-BANDI wurde bis jetzt nur bei der Epidemie in Brasilien 1889—1901 angewandt; nach den Mitteilungen von HAVELBURG[21] wurden in Rio mehrere hundert Personen geimpft, von denen keine später von Pest befallen wurde; nur eine Person erkrankte an demselben Tage, an dem sie geimpft worden war, der Verlauf war aber ein leichter. Doch lässt sich aus diesen Zahlen kein Schluss auf die Wirksamkeit der Impfung ziehen, da von den 750000 Einwohnern von Rio überhaupt nur 589 erkrankten.

II. Passive Immunisierung und Serumtherapie.

YERSIN, CALMETTE & BORREL[50] haben zuerst gezeigt, dass das Serum von Tieren, die mit abgetöteten Kulturen immunisiert sind, die Eigenschaft erhält andere Tiere gegen eine Infektion zu schützen und sogar die schon vorhandene Infektion zur Heilung zu bringen. Kaninchen wurden durch einstündiges Erwärmen auf 58° abgetötete Pestagarkulturen intravenös oder subkutan injiziert; nach den 3—4mal in Pausen von 15 Tagen wiederholten Impfungen schützte das Blutserum in der Dosis von 3 ccm andere Kaninchen gegen eine Impfung mit virulenten Pestkulturen. Es bilden sich bei dieser Behandlung mit abgetöteten Kulturen spezifisch baktericide Stoffe ähnlich wie bei Cholera und Typhus.

YERSIN[51] machte zuerst Versuche einer Serumgewinnung an Pferden; vom Institut Pasteur in Paris wird ein solches »Serum antipesteux« jetzt im Großen unter der Leitung von ROUX hergestellt. Aehnlich ist das im Berner Impfinstitut hergestellte Serum. LUSTIG[34] hat ein Serum durch Vorbehandlung von Pferden mit seinem aus Pestkulturen gewonnenen Nukleoproteïn gewonnen. Das Pariser Pestserum ist jedenfalls hauptsächlich baktericid wirkend, wenn auch ROUX[41] und YERSIN demselben antitoxische Eigenschaften zuschreiben. Das Serum LUSTIG hat nach seiner Herstellungsart gleichfalls hauptsächlich eine baktericide, vielleicht daneben eine schwache antitoxische Wirkung. Die Darstellung eines stark wirksamen rein antitoxischen Serums im Großen ist bis jetzt

noch nicht gelungen, durch die Versuche von Markl[37] ist hierzu ein Anfang gemacht.

1. Pariser Serum.

Die Herstellung des Serums ist schwierig und nicht ungefährlich; es werden ausschließlich Pferde benutzt. Die Tiere erhalten zuerst durch Erhitzen auf 70° abgetötete, dann lebende hochvirulente Pestbazillen und endlich Toxine, d. h. Filtrate von älteren Bouillonkulturen intravenös injiziert. Nach jeder Einspritzung tritt eine ziemlich heftige Reaktion mit hohem Fieber (40—41,5° C) ein und man muss mit der neuen Einspritzung warten, bis die Tiere sich von der vorhergehenden wieder vollständig erholt haben; mit der Zeit werden die Reaktionen immer leichter und kürzer. Nach der letzten Injektion lässt man die Pferde ungefähr eine Woche ruhen. Die Dauer der Behandlung, bis ein wirksames Serum geliefert wird, erstreckt sich über viele Monate und beträgt oft 1—1½ Jahre. Zunächst wird von dem von den Pferden gewonnenen Serum eine kleine Menge Mäusen injiziert, um sich zu vergewissern, dass keine lebenden Pestbazillen darin enthalten sind. Zur Prüfung des Serums auf seinen Immunisierungswert werden im Institut Pasteur Mäuse verwendet, denen abgestufte Mengen des Serums und 24 Stunden darauf eine in 2—3 Tagen sicher tödlich wirkende Dosis Pestkultur eingespritzt werden. Die niedrigste Serumdosis, bei der die Mäuse überleben, stellt den Titer des Serums dar; das zuerst vom Institut Pasteur angegebene Serum hatte einen Titer von $^1/_{10}$—$^1/_{15}$, das neuerdings hergestellte hat einen solchen von $^1/_{50}$ und mehr. Die Heilwirkung des Serums wird dadurch bestimmt, dass die Mäuse mit einer sicher tödlichen Menge Pestbazillen geimpft werden und 16 Stunden darauf abgestufte Mengen von Serum ($^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_{10}$ ccm) erhalten. Das jetzige Pariser Serum rettet in Mengen von $^1/_4$ ccm Mäuse vor dem Tode. Wie wir später sehen werden, sind Mäuse zu einer genauen Wertbestimmung nicht geeignet.

Das Pariser Serum kommt in Fläschchen zu 20 ccm in den Handel, ein Konservierungsmittel ist nicht zugesetzt, außerdem auch in Gläschen mit getrocknetem Serum (eine Dosis = 10 ccm flüssigen Serums entsprechend). In älteren Fläschchen bemerkt man manchmal Trübungen. Die zur Erzielung eines Impfschutzes beim Menschen vom Institut Pasteur angegebene Menge beträgt 10 bis 20 ccm. Wie bei jeder passiven Immunisierung tritt der Schutz sofort ein, ist aber nur von kurzer Dauer. Zur therapeutischen Anwendung sind größere Mengen erforderlich; die vom Institut Pasteur empfohlenen Dosen von 30—50 ccm sind sicher ungenügend. Die Injektion des Pestserums macht meist gar keine Beschwerden, weder lokal noch allgemein. Als Begleiterscheinungen nach der Einspritzung werden ähnlich wie beim Diphtherieserum manchmal urticariaartige Ausschläge, auch Gelenkschmerzen beobachtet. In manchen Fällen traten aber stärkere Reaktionserscheinungen, Drüsenschwellung, Fieber u. a. auf, wie sie bei Verwendung anderer Serumarten nicht beobachtet wurden. Bei der Epidemie in Glasgow beobachtete van Ermengem[12a] unter 72 mit 10 ccm Serum Geimpften 33mal solche Komplikationen, die teilweise recht ernster Natur waren. Auch die indische Pestkommission[21b] beobachtete derartige Nebenwirkungen beim Menschen. Nach Kolle & Martini[21] steht diese Wirkung vielleicht mit dem Gehalt des Blutes an Pesttoxinen im Zusammenhang. Dieselbe Anschauung hat die indische Kommission[21b], welche daher verlangt, dass alle Sera,

ehe sie an Menschen abgegeben werden, am Tiere auf die Unschädlichkeit geprüft werden. Dauernde Schädigungen infolge der Serumeinspritzung wurden aber niemals beobachtet.

Eine Beurteilung der Schutz- und Heilwirkung des Pariser Serums ist ermöglicht einmal durch eine statistische Zusammenstellung der Erfolge beim Menschen und dann durch den experimentellen Tierversuch.

Schutzimpfungen hat Yersin[51, 52] in größerem Maßstabe angestellt. Von 500 Geimpften, die mitten in einem Pestland lebten, erkrankten nur fünf, und zwar brach die Pest in drei Fällen am 12., 20. und 42. Tage nach der Serumeinspritzung aus, also zu einer Zeit, wo der auf höchstens 14 Tage geschätzte passive Impfschutz schon verschwunden war; in den beiden andern Fällen trat die Erkrankung so bald nach der Injektion auf, dass man annehmen musste, dass die Betreffenden sich bereits im Inkubationsstadium befunden hatten. Nach Mitteilung von Simmond kam in Cutch-Mandvi unter 400 mit Serum Geimpften kein Pestfall vor; in einem Dorfe, wo die Krankheit herrschte, hatten sich zwei Drittel der männlichen Bevölkerung impfen lassen, von denen kein einziger erkrankte, während unter den Nichtgeimpften zahlreiche Fälle vorkamen. In diesen Statistiken ist aber über die näheren Lebensverhältnisse der Geimpften nichts erwähnt, so dass diese Zahlen nur einen bedingten Wert haben. Gegen Pestpneumonie schützt die passive Immunisierung nicht; bei der Epidemie in Kobe[22] erkrankten zwei mit 20 ccm Serum geimpfte Personen 2½ Tage nach der Impfung an Lungenpest. Calmette & Salimbeni[8] machten bei der Epidemie in Oporto bei 600 Personen Serumeinspritzungen von je 5 ccm; von den Geimpften erkrankte ein Arzt, der sich bei einer Pestsektion verletzt hatte, mäßig schwer, ein anderer Arzt tödlich, aber erst mehrere Wochen nach der Impfung, deren Schutzdauer die Verfasser auf 8—10, höchstens 14 Tage schätzen; alle anderen blieben frei von Pest. Aber auch diese Zahlen sind bei der geringen Verbreitung und der Gutartigkeit der Pest in Oporto ohne Beweiskraft. Als Vorteile der passiven Immunisierung betrachtet Calmette[9] die Verleihung eines unmittelbar eintretenden hohen Schutzes, die Schmerzlosigkeit, Unschädlichkeit und Haltbarkeit des Schutzstoffes. Die Nachteile bestehen in kurzer Dauer der Schutzwirkung, dem hohen Preis, der es unmöglich macht, alle 14 Tage die Bevölkerung eines Ortes zu impfen und endlich der Schwierigkeit die Leute zu einer so oft zu wiederholenden Impfung zu bewegen. Die Anwendung der Serumimpfung wäre daher zu beschränken auf die Passagiere und Mannschaften infizierter Schiffe, auf die mit der Behandlung und Pflege von Pestkranken beschäftigten Personen, auf die Angestellten in Magazinen u. dergl., wo mit verdächtiger Ware umgegangen wird, endlich auf die unmittelbare Umgebung der Pestkranken: überhaupt da, wo eine mehr oder minder schnell drohende Gefahr besteht und wo eine sofortige Immunisierung nötig ist. Die aktive Immunisierung ist aber der passiven in Bezug auf die Stärke und auf die Dauer des Impfschutzes überlegen.

Der Nachteil der kurzen Dauer der Schutzwirkung lässt sich vielleicht durch die Kombinierung der beiden Immunisierungsarten, also durch Einspritzung von abgetöteten Kulturen mit Pestserum gemischt aufheben. Wie schon erwähnt, wurden von Shiga[22] bei der Epidemie in Kobe günstige Resultate mit der kombinierten Methode erzielt. Von größter Wichtigkeit ist aber vor allem die Herstellung eines gleichmäßigen hochwirksamen Serums.

Die statistischen Zusammenstellungen der **Heilerfolge** des Pariser Serums sind gleichfalls wenig beweisend, da Kontrollen mit völlig gleichartigen unbehandelten Fällen fehlen. Die ersten Versuche machte Yersin[51] bei der in Canton und in Amoy 1896 herrschenden Pestepidemie; von 26 Behandelten, die 30—60 ccm Serum erhielten, starben 2 = 7,6%, während sonst die Mortalität 80—90% betrug. Wesentlich ungünstiger waren aber die Resultate in Indien 1897[38a]: von 141 in Bombay und Cutch-Mandvi Behandelten starben 49%, von 685 Nichtbehandelten 80%. Einzelne Fälle zeigten angeblich eine auffallende Besserung des klinischen Verlaufs. Die um dieselbe Zeit in Bombay anwesende russische Kommission[49] beobachtete eine Einwirkung des Serums auf die Mortalität (40% gegen 80%) und auf die Krankheitssymptome, namentlich auf das Fieber, die Somnolenz und die Delirien; auf die Pestpneumonie, sowie auf Mischinfektionen mit Diplo- und Streptokokken hatte das Serum keinen Einfluss. Demgegenüber sprach sich die deutsche Kommission[5] auf Grund ihrer Beobachtungen in Bombay sehr skeptisch aus. Das relativ niedrige Mortalitätsverhältnis (50%) war dadurch bedingt, dass nur frische, unkomplizierte Fälle zur Einspritzung gewählt wurden, die am ersten oder zweiten Tage in das Spital kamen und von vornherein eine nicht zu schlechte Prognose gestatteten. Vermutlich hätten die so ausgewählten Kranken auch ohne die Serumbehandlung dieselbe günstige Genesungsziffer gehabt. Der Krankheitsverlauf sowie die Art und Dauer der Rekonvaleszenz war bei den mit Serum behandelten wie bei den unbehandelten in weitesten Grenzen schwankend. Auch Clemow[10a] beobachtete in Indien bei 50 mit Pariser Pestserum behandelten Fällen, obwohl Dosen bis zu 60 ccm frühzeitig angewandt wurden, fast gar keinen Erfolg und bezeichnete das Serum als indifferent. Schottelius[42] berichtet gleichfalls über wenig günstige therapeutische Erfolge in Bombay, nur bei einem schweren Fall, der sehr große Dosen Serum (6 Tage lang täglich 100 ccm subkutan) erhielt, war eine günstige Einwirkung unverkennbar.

Bei der Epidemie in Anam[52] 1898 starben von 33 mit Yersinschem Serum Behandelten 14 = 42%, dagegen die 39 Nichtbehandelten sämtlich. Im Spital zu Karachi hatte Nazareth[38d] bei 47 mit Pariser Serum behandelten Kranken eine Mortalität von 47% gegenüber einer Gesamtmortalität von 63%. Bei der Epidemie in Kobe und Osaka[22] wurde das Pariser Serum bei 7 Pneumonie- und 5 Bubonenfällen angewandt, davon wurde nur ein Bubonenfall, der innerhalb 11 Krankheitstagen 270 ccm erhielt, gerettet.

Die indische Pestkommission[21b] hatte bei 49 mit Yersinschem Serum behandelten Kranken eine Mortalität von 63%. Im Bangalore Spital wurde ein Teil der Patienten mit Serum, ein anderer ohne Serum behandelt; von 73 mit Serum Behandelten starben 35 = 47,9%, von 54 ohne Serum Behandelten 29 = 53,7%, danach betrug der Unterschied nur 5,8%. Noch geringer war derselbe im Modi-Khana-Hospital zu Bombay. Hier starben von 28 Serumbehandelten 23 = 81%, von 28 Nichtbehandelten 24 = 85%. In Cutch-Mandvi starben von 100 Serumbehandelten 59 = 59%, von 100 Nichtbehandelten 83 = 83% (Unterschied 24%). Interessant ist ein Vergleich der Pestmortalität in dem Vishandas-Hospital zu Karachi (siehe Tabelle XV). Diese betrug vor Einführung der Serumbehandlung (vom Beginn der Epidemie bis 9. Mai 1898) 70%, mit der Einführung der Serumtherapie (9. Mai bis 6. Juni 1898) bei den mit Serum Behandelten 47%, bei den ohne Serum Be-

handelten 74%, insgesamt 63%, in der Zeit, wo das Serum wieder ausgesetzt wurde (vom 6. Juni 1898 bis zu Ende der Epidemie) betrug die Sterblichkeit 55%. Offenbar war also die günstige Mortalitätsziffer nicht nur dem Serum, sondern auch dem Milderwerden der Epidemie zuzuschreiben.

Tabelle XV. Uebersicht über die mit und ohne Serum behandelten Fälle in Karachi.

Periode vor der Serumbehandlung. (Vom Beginn der Epidemie bis zum 9. Mai 1898.)			Periode der Serumbehandlung. (Vom 9. Mai bis 6. Juni 1898.)				Periode ohne Serum. (Vom 6. Juni 1898 bis zum Ende der Epidemie.)		
F.*)	T.	Sterblichkeit d. F.		F.	T.	Sterblichkeit d. F.	F.	T.	Sterblichkeit d. F.
			Gewöhnliche Behandlung	74	55	74%			
			Serumbehandlung	47	22	47%			
288	202	70%		121	77	63%	38	21	55%

Der Tag, an dem die Serumbehandlung begann, ist ohne wesentlichen Einfluss, wie aus nachstehender Tabelle XVI (1—5) ersichtlich ist, die dem Bericht der indischen Pestkommission[21b] entnommen ist.

Tabelle XVI. Erfolge der Serumbehandlung nach dem Krankheitstage, an dem die Behandlung begann.

1. Krankenhaus Bangalore. (Yersinsches Serum.)

	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	9. Tag
Fälle	2	8	11	7	7	9	2	1
Todesfälle	2	6	7	2	4	6	1	1
Sterblichkeit	1:1	1:1,3	1:1,6	1:3,5	1:1,7	1:1,5	1:2	1:1

2. Modi-Khana-Hospital. (Yersinsches Serum.)

	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag	9. Tag	Unbestimmt
Kontrollgruppe	10	9	2	1	2	1	1	2
Serumgruppe	11	8	5	0	2	0	1	1

	3. Tag		4. Tag		5. Tag		7. Tag u. später	
	F.	T.	F.	T.	F.	T.	F.	T.
Kontrollgruppe	1	1,1	1	1,3	1	1,2	1	3
Serumgruppe	1	1,1	1	1,3	1	1	1	1,3

3. Cutsch-Mandvi-Brahmapuri-Hospital. (Yersinsches Serum.)

	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag		6. Tag od. sp.	
	F.	T.	F.	T.	F.	T.	F.	T.	F.	T.
Kontrollgruppe	19	14	41	32	21	20	15	11	3	3
Sterblichkeit dieser Gruppe	1:1,3		1:1,3		1:1 ungefähr		1:1,4		1:1	
Serumgruppe	27	15	47	30	17	8	8	4	1	1
Sterblichkeit dieser Gruppe	1:1,8		1:1,6		1:2,1		1:2		1:1	

*) F. = Fälle, T. = Todesfälle.

4. Karad. (Yersinsches Serum.)

	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag	
	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle
Zahl der Fälle und Todesfälle	2	1	17	12	5	4	3	2
Sterblichkeit der Fälle	1 : 2		1 : 1,4		1 : 1,2		1 : 1,5	

5. Karachi. (Yersinsches Serum.

	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag		6. Tag	
	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle
Zahl d. F. u. Todesf.	6	1	23	9	16	5	6	4	3	2	1	1
Sterblichkeit der Fälle	1 : 6		1 : 2,5		1 : 3,2		1 : 1,5		1 : 1.5		1 : 1	

Bei den wechselnden Resultaten der Serumbehandlung wurde von den französischen Forschern empfohlen, statt der subkutanen die intravenöse Einspritzung anzuwenden. Außerdem wurde auch ein stärker wirksames Serum (Titer $^1/_{50}$) ausgegeben, das bei den Epidemieen in Oporto, Kapstadt und Neapel verwendet wurde. Calmette & Salimbeni[8] hatten mit diesem Serum in Oporto sehr günstige Resultate; von 142 Behandelten starben nur 21 = 14,78%, während zu gleicher Zeit in der Stadt von 72 nichtbehandelten Kranken 46 = 63,72% starben. Den Einwand, dass in der Stadt die Sterblichkeit thatsächlich niedriger gewesen sei und nur deshalb so hoch erscheine, weil die leicht verlaufenden Fälle nicht zur amtlichen Kenntnis gekommen seien, halten Calmette & Salimbeni für unbegründet. Von Bedeutung ist nach der Erfahrung dieser Forscher möglichst frühzeitige Behandlung und zwar zunächst Injektion von 20 ccm Serum in die Vene, gefolgt von zwei subkutanen Einspritzungen zu je 40 ccm; Wiederholung der letzteren innerhalb der ersten 24 Stunden. In sehr schweren Fällen wurden intravenöse und nachher subkutane Einspritzungen von je 40—80 ccm gemacht. Bei einem geretteten Fall von Pestseptikämie wurden innerhalb 6 Tagen 320 ccm eingespritzt. Die Wirkung des Serums bestand namentlich im Absinken des Fiebers und Besserung des Allgemeinzustandes. Auch drei an Lungenpest Erkrankte wurden durch intravenöse Serumeinspritzungen gerettet. Demgegenüber heben verschiedene deutsche Forscher, die die Pest in Oporto studierten (Kossel & Frosch[27a], Vagedes[46], Reiche[40]) hervor, dass der Charakter dieser Epidemie überhaupt ein milder war. Nach Vagedes betrug die Gesamtmortalität während der Epidemie 34,6%, die Sterblichkeit der im Hospital Behandelten 17,4% und die der mit Serum Behandelten 15,7%; danach ist der Unterschied nur ein geringer. Bei der Epidemie in Alexandrien starben nach Gotschlich[15] im griechischen Hospital von 10 mit Pariser Serum behandelten Fällen 3 = 30%, von den übrigen 12 ohne Serum behandelten 5 = 42%. Im Regierungsspital, wo niemals Serum verwandt wurde, betrug die Gesamtmortalität gleichfalls nur 33%. Auch bei der Epidemie in Brasilien soll nach Havelburg[21] die Serumbehandlung ohne deutlichen Erfolg gewesen sein. Lignières[30] beobachtete dagegen bei der Epidemie

in Rosario und in Buenos Aires (1899—1900) eine günstige Beeinflussung auch der schweren Fälle durch das Serum bei intravenöser Injektion von 60 ccm und 12—24 Stunden darauf von nochmals 40 ccm; diese Dosen sind bei langsamer vorsichtiger intravenöser Darreichung nicht gefährlich. Die Sterblichkeit betrug bei 39 mit Serum Behandelten 19,3 %, bei den Nichtbehandelten 50 %. Die prophylaktischen Injektionen des Serums erwiesen sich als unschädlich und als wirksam. Die Ansichten der einzelnen Beobachter über die Heilwirkung des Serums auf den klinischen Verlauf der Krankheit gehen weit auseinander; von den meisten wird kein deutlicher oder nur ein geringer Erfolg bei leichten Fällen angenommen, bei schweren wird nur eine vorübergehende Beeinflussung im Krankheitsverlaufe, namentlich kurzdauernde Temperaturherabsetzung und eine Verlängerung des Lebens um einige Tage zugegeben.

Bei diesen widersprechenden Angaben sind die experimentellen Untersuchungen an Tieren von besonderer Bedeutung. Der Wirkungswert des Serums wird im Institut Pasteur, wie erwähnt, an Mäusen bestimmt. Man spritzt den Tieren abgestufte Mengen von Serum subkutan oder intraperitoneal ein und infiziert sie 24 Stunden später an der Schwanzwurzel mittelst einer in eine verdünnte Pestkultur getauchten scharfen Hohlnadel durch Stich; die niedrigste Serumdosis stellt den Titer dar; es ist dies also eine Prüfung der Schutzwirkung. Die kurative Wirkung bestimmt man in der Weise, dass die Mäuse in derselben Weise mit Pest infiziert werden und 16 Stunden darauf Serum in absteigenden Mengen subkutan eingespritzt erhalten. Schon die deutsche Kommission[5] fand bei der Nachprüfung diese Methode unzuverlässig, eine irgendwie genaue Titrierung des Serums erwies sich als nicht möglich. Ebenso ungünstig lauten die Urteile einer Reihe anderer deutscher Forscher (R. Koch, v. Behring, R. Pfeiffer, Kolle & Martini[6]). Die Mäuse gehen fast sämtlich an Pest ein, allerdings bei höheren Serumdosen manchmal sehr spät, oft noch nach 2—3 Wochen. Einzelne Pestkeime halten sich im Körper der Tiere trotz Injektion des Serums längere Zeit lebend und es kommt dann durch diese zur tödlichen Infektion, wenn die durch das Serum verliehene Immunität im Abklingen ist.

Am besten eignen sich zur Wertbestimmung des Serums Affen und Ratten. Nach den Versuchen der deutschen Kommission[5] sind braune Affen (Makaken) durch Vorbehandlung mit mindestens 3 ccm des Pariser Serums gegen eine mehrfache tödliche Dosis geschützt; 1 ccm genügt dagegen nicht mehr. Der Serumschutz hielt aber nur kurze Zeit an, nach 4 Tagen war er noch vorhanden, nach 8 Tagen war er schon abgeschwächt und nach 12 Tagen völlig erloschen. Bei den viel empfänglicheren grauen Affen (Semnopithecus) waren selbst 10 ccm ohne jede immunisierende Wirkung. Zur Prüfung des kurativen Wertes wurden braune Affen zunächst mit einer eben noch tödlichen Dosis Pestkultur geimpft und 10 ccm Serum verschiedene Zeiten nach der Infektion gegeben. Wurde das Serum sofort nach der Infektion eingespritzt, so trat nur eine leichte Erkrankung auf; 6 und 12 Stunden nach der Infektion rettete zwar das Serum die Tiere vor dem Tode, aber es trat doch schwere Erkrankung ein; 24 Stunden nach der Infektion war die Erkrankung schon sehr schwer und 48 Stunden nach der Infektion, also zu einer Zeit, wo das Tier schon sichtlich krank war, hatte das Serum keine Wirkung mehr. Auch Wyssokowitz & Zabolotny[49] beobachteten bei Affen nur dann eine Heilwirkung, wenn

die Serumbehandlung nicht zu spät eintrat; 24 Stunden vor dem Tode war sie ohne Erfolg. Je früher die Serumeinspritzung erfolgte, um so stärker war die kurative Wirkung. Bei den hochempfänglichen grauen Affen hatten aber selbst große Serummengen, sehr frühzeitig gegeben, nicht die mindeste Heilwirkung; dieses negative Resultat ist deshalb von Bedeutung, weil ja auch der Mensch für Pest sehr empfänglich ist.

Ausgedehnte Tierversuche (über 500), namentlich an Ratten und Meerschweinchen wurden von Kolle & Martini[24, 25] angestellt. Um möglichst verschiedenartige Pestformen zu erzeugen und so die beim Menschen vorhandenen Krankheitsbilder nach Möglichkeit nachzuahmen, erfolgte die Infektion auf die verschiedensten Arten: subkutan, intraperitoneal, konjunktival, kutan (Auftragung auf die rasierte Bauchhaut bei Meerschweinchen). Es wurden sowohl vollvirulente, wie weniger virulente Stämme zur Infektion benutzt, um etwaige Unterschiede in der Wirksamkeit des Serums bei Verwendung von Kulturen verschiedenen Virulenzgrades aufzufinden. Das Serum wurde vor der Infektion, gleichzeitig mit und in verschiedenen Zeiträumen nach der Infektion einverleibt, teils subkutan, teils, um eine rasche Resorption herbeizuführen, intraperitoneal. Zur Kontrolle wurde normales Pferdeserum benutzt. Wenn man die Gesamtzahl aller Versuche mit Pestserum auf der einen Seite, der Kontrollen auf der andern Seite zusammenzählt, gleichgiltig, ob virulente Kulturen zur Verwendung gelangten oder wenig virulente, und ohne Berücksichtigung, ob das Serum vor, gleichzeitig mit oder nach der Infektion gegeben wurde, so ergiebt sich folgende Uebersicht:

Am Leben blieben bei Verwendung von

Pestserum	normalem Serum	Kontrollen ohne Serum
31%	7%	0%

Mithin tritt eine entschiedene spezifische Wirksamkeit des Pestserums zu Tage. Schaltet man aber die Versuche aus, bei denen das Serum vor der Pestinfektion gegeben wurde, so blieben am Leben bei Verwendung von

Pestserum	normalem Serum	Kontrollen ohne Serum
13,1%	5,7%	0%

Noch ungünstiger wird die Heilwirkung, wenn auch die Fälle ausgeschaltet werden, wo wenig virulentes Infektionsmaterial angewandt wurde. Am Leben blieben bei Verwendung von

Pestserum	normalem Serum	Kontrollen ohne Serum
8,9%	4,5%	0%

Betrachten wir die Versuche von Kolle & Martini genauer, so wurde die Schutzwirkung des Serums bei Ratten in der Weise geprüft, dass von 10 Tieren, die je 4 ccm Serum erhielten, je zwei nach 3, nach 6, 9, 12 und 20 Tagen auf die Augenbindehaut geimpft wurden. Die ersten 6 Ratten blieben gesund, die anderen 4 erkrankten an Pest und starben. Der Impfschutz betrug also nicht 12 Tage. In einer zweiten Versuchsreihe erlagen von 7 mit 2—3 ccm Serum vorbehandelten Ratten 4 der 24 Stunden darauf erfolgten konjunktivalen Infektion. Die Schutzwirkung erfolgte also nur bei etwa 50% der Tiere. Bei Versuchen von R. Pfeiffer[6] verliehen Serummengen von 1 ccm, 0,5 und 0,3 ccm sicheren Schutz gegen eine nachfolgende subkutane Infektion; die niedrigste noch wirksame Dosis betrug 0,3 ccm bei Ratten von ungefähr 120 g Gewicht.

Die Heilwirkung des Serums bei Ratten war sehr gering. In der ersten Versuchsreihe von KOLLE & MARTINI starben 6 subkutan infizierte Ratten, die 18 Stunden darauf je 3 ccm Serum erhielten, sämtlich, bei 3 war allerdings der Krankheitsverlauf ein protrahierter. Günstiger waren die Resultate in einer zweiten Versuchsreihe; hier starben von 52 auf die verschiedenste Weise infizierten Ratten, die 1—24 Stunden nach der Infektion Serum in Dosen von 1—4 ccm subkutan oder intraperitoneal erhielten, 32 und 20 wurden gerettet. Am besten wirkte das Serum, wenn es intraperitoneal in größerer Menge gegeben wurde, die Infektion von der Augenbindehaut oder dem Subkutangewebe aus erfolgte, und bei Verwendung von mäßig virulentem Material, wobei der Krankheitsverlauf ein langsamer ist. Je weniger virulent die Kultur war, um so deutlicher war die Heilwirkung. Bei intraperitonealer Infektion mit hochinfektiösem Material, wobei der Tod innerhalb 36—48 Stunden nach der Infektion mit Sicherheit eintritt, trat eine Heilwirkung des Serums fast niemals zu Tage, selbst dann nicht, wenn das Serum gleichzeitig mit oder nur wenige Stunden nach der Infektion gleichfalls intraperitoneal injiziert wurde. Bei schweren Infektionen, zumal wenn Anzeichen allgemeinen Ergriffenseins vorlagen, waren selbst größte Serummengen wirkungslos. Eine gewisse Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch das Serum ließ sich allerdings öfters auch bei den nicht überlebenden Tieren dadurch erkennen, dass eine Verlängerung des Lebens gegenüber den nicht behandelten Kontrolltieren um mehrere Tage zu konstatieren war. BATZAROFF[3b], sowie SKSCHIVAN[42a] beobachteten wiederholt bei solchen Tieren, bei denen durch die Serumeinspritzung eine Verlängerung des Lebens erzielt wurde, das Auftreten von »verspäteten« Pneumonieen, während die Milz wenig vergrößert war.

Bei Meerschweinchen hatte das Serum bei den Versuchen von KOLLE & MARTINI schwache immunisierende Wirkung. Von 16 Tieren, die vor der Infektion Serum erhielten, starben 9. Eine heilende Wirkung konnte überhaupt nicht konstatiert werden. Günstiger waren die Resultate bei kutaner Infektion mit ganz schwach virulenten Kulturen; hier wurden von 25 Tieren 12 durch das Serum gerettet. Die von manchen Seiten namentlich an Mäusen beobachtete Heilwirkung dürfte auch auf die Verwendung von solchen schwach virulenten Kulturen zurückzuführen sein.

MARTINI[38] prüfte unter KOLLES Leitung den Wirkungswert des Serums an Tieren, die mittels Inhalation von hochvirulentem Material an Lungenpest (vergl. Bd. II S. 504) erkrankt waren. Bei Mäusen, die durch Inhalation von Pestpneumoniesaft infiziert wurden, misslang die Schutzimpfung mit Pestserum vollständig; weder hohe noch niedrige noch mittlere Dosen hatten irgend welche Wirkung auf den Krankheitsverlauf, lebenserhaltend wirkte keine. Bei Meerschweinchen war die Wirkung des Serums nur eine geringe; nur Dosen von 4 ccm = $^1/_{60}$ des Körpergewichtes hatten eine schwache immunisierende Wirkung, von 5 Tieren blieben 2 am Leben, die Heilwirkung war völlig negativ. Ein ähnliches Resultat ergab sich bei Kaninchen. Bei Katzen hatte die Injektion von etwa $^1/_{100}$ des Körpergewichts an Pestserum keinerlei Wirkung. Bei Ratten genügte eine Serumdosis von 2 ccm = $^1/_{60}$ des Körpergewichts als sichere Schutzdosis; von 16 Tieren blieben 15 am Leben, wenn auch Erkrankungen nicht verhütet wurden. Die Seruminjektion wurde 1—20 Stunden vor der Injektion gemacht. Bei Verwendung von 3 ccm = $^1/_{40}$ des Körpergewichtes zeigte sich eine toxische Wirkung der Serumdosis, von

10 Ratten starben 3. Der mit $1/_{60}$ des Gewichts erzielte Schutz blieb nur 2 Tage lang erhalten, war bei allen Tierarten nach 5 Tagen schon unsicher und nach 8 Tagen völlig erloschen. Eine Heilwirkung des Serums zu einer Zeit, wo die bereits augenfällige Erkrankung der Tiere an Lungenpest aufgetreten war, war nicht zu beobachten; wurde es 18 bis 24 Stunden nach der Infektion gegeben, so blieben die Tiere am Leben, doch konnte man bei diesen Versuchen auch nicht von einer Heilwirkung sprechen, da die ersten Krankheitserscheinungen erst 48 Stunden nach der Inhalation, gewöhnlich aber noch später sich einstellten.

Hetsch & Otto[214] prüften die Wirkung des Pariser Serums an Ratten, die mit pesthaltigem Material gefüttert wurden. Wie aus den angestellten Kontrollversuchen hervorging, gelang es bei 86% aller Kontrollen durch Verfütterung eine tödliche Pestinfektion hervorzurufen. Das verfütterte Material bestand zum Teil in Kadavern frisch an Pest eingegangener Ratten, zum Teil in Milch, welche mit Pestbazillen reichlich infiziert war. Zur Prüfung des Schutzwertes wurde das Serum in Dosen von 2—0,0005 ccm injiziert und dann die Ratten in verschiedenen Zeitabständen (bis zu 12 Tagen) nach der Serumeinspritzung mit Pestmaterial gefüttert, um die Dauer des Serumschutzes festzustellen. Zur Prüfung der Heilwirkung wurden die Tiere zunächst mit Pestmaterial gefüttert und dann später das Serum subkutan einverleibt. Von 90 mit Serum vorbehandelten und dann gefütterten Ratten blieben 64 = 71,1% am Leben und starben 26 = 28,9%, während von 51 Kontrolltieren 43 = 84,3% eingingen. Es war also eine deutliche Schutzwirkung des Pestserums gegenüber der experimentellen Fütterungspest zu beobachten. Bei der Kadaververfütterung waren zum Schutz viel größere Serumdosen (mindestens 1 ccm) notwendig, als bei der Milchverfütterung, wo schon 0,01 ccm schützte. Die Schutzwirkung des Serums (2 ccm) hielt bei Kadaververfütterung nur bis zu 3 Tagen, bei Milchverfütterung bis zu 8 Tagen an. Die Erfolge bei dieser Infektionsart waren also günstiger als bei den vorerwähnten Versuchen von Kolle & Martini, dies hat aber nach Hetsch & Otto darin seinen Grund, dass die Infektion per os eine weniger sichere ist, als die von diesen Autoren benutzte (von den Kontrolltieren blieben 15,5% am Leben) und auch eine weniger schwere. Uebrigens zeigte auch normales Pferdeserum in großen Dosen eine gewisse Schutzwirkung. Eine Heilwirkung zeigte das Serum auch in den höchsten zulässigen Dosen nicht, sobald die Ansiedelung der Pestbazillen in den Drüsen in größerer Menge erfolgt war.

Die Tierversuche mit dem Pariser Serum ergaben demnach ungünstige Resultate. Das Serum verleiht zwar den Tieren eine gewisse passive Immunität, die aber vorübergehend ist und nicht bei allen Tieren eintritt. Hochempfängliche Tiere (graue Affen) können selbst durch große Dosen nicht immunisiert werden. Aber auch bei derselben Tierart werden nicht alle geimpften Tiere geschützt, sondern einzelne erkranken. Die zu einem wirksamen Impfschutz wirksame Serummenge ist sehr bedeutend; bei Ratten und Meerschweinchen waren große Serumdosen notwendig; so bei Ratten $1/_{60}$ des Körpergewichtes gegenüber der Lungeninfektion (Martini[38]), $1/_{400}$ gegenüber der subkutanen (R. Pfeiffer[6]). Wie Martini mit Recht hervorhebt, ist die seither empfohlene Dosierung des Pestserums, 10 und 20 ccm, sicher ungenügend für einen Schutz gegen die Pestinfektion, besonders gegen die von den Lungen aus. Nach den Versuchen dieses Autors wäre für eine Schutzimpfung gegen Lungenpest

für einen Menschen von 60 kg Körpergewicht 1000 ccm Pestserum nötig; nach den Versuchen von R. PFEIFFER würde diese Menge 150 ccm betragen. Da aber die natürliche Infektion wohl kaum jemals mit solchen Bakterienmengen erfolgt, wie die künstliche, so werden geringer Mengen ausreichen, immerhin wird unter einer Dosis von 100 ccm wohl kein Erfolg zu erwarten sein. Der Serumschutz ist ein sehr kurzer; bei Affen war er schon nach 8 Tagen vermindert und nach 12 Tagen völlig verschwunden; bei den Rattenversuchen war er sogar schon nach 5 Tagen unsicher und nach 8 Tagen erloschen. Demnach wäre die für das Pariser Serum angenommene Dauer des Impfschutzes für Menschen, nämlich 10—15 Tage, nicht zutreffend. Die Heilwirkung des Serums bei Tieren war sehr unsicher und gering, wenn auch ein gewisser Einfluss auf den Krankheitsverlauf nicht abgesprochen werden kann. Bei Ratten war in den Versuchen von KOLLE & MARTINI eine Heilwirkung zu beobachten, wenn die Infektion subkutan oder in der Conjunctiva erfolgte und Serum in größeren Dosen injiziert wurde. Je weniger virulent die Kultur war, um so stärker trat die Wirksamkeit des Serums zu Tage, die sich weniger in Heilwirkung bei den bereits erkrankten Geweben unter Abtötung der Bakterien durch baktericide Einflüsse, als in Schutzwirkung der noch nicht infizierten Gewebe äußerte. Am stärksten war die Beeinflussung des Krankheitsverlaufes, die sich fast stets in Lebensverlängerung äußerte, zu konstatieren, wenn das Serum gleichzeitig mit oder kurze Zeit nach der Infektion, also während der Inkubationszeit einverleibt wurde. Bei schweren Infektionen aber waren selbst größte Serummengen völlig ergebnislos; niemals gelang es ein Tier, das ausgesprochene schwere Krankheitssymptome zeigte, durch das Serum am Leben zu erhalten.

Der Ausfall der Serumheilversuche beim Tier stimmt also mit den ungünstigen Erfahrungen beim Menschen überein. Auch hier ist eine Beeinflussung des Krankheitsbildes nur bei leichteren Fällen zu konstatieren; dies entspricht der Heilwirkung des Serums im Tierversuch bei Verwendung von wenig virulenten Kulturen oder langsamerem Krankheitsverlauf. Bei allen schwereren Fällen versagte es vollständig; bei sehr großen Serumgaben war lediglich eine Lebensverlängerung um einige Tage zu konstatieren, wie dies ähnlich auch bei den Tierversuchen der Fall ist. Die beim Pariser Serum empfohlenen Heilserumdosen (30—50 ccm) sind jedenfalls viel zu gering. In Bombay wurden in letzter Zeit auch weit größere Mengen verabreicht (SCHOTTELIUS[12]). MARTINI[38] empfiehlt auf Grund seiner Tierversuche als mindeste Schutzdosis bei drohender Ansteckungsgefahr 100 ccm auf einmal, subkutan an verschiedenen Stellen der Bauchhaut injiziert. Wenn die Personen sich mehr als 2 Tage in der Nähe der Pestkranken aufzuhalten haben, so hätte am nächsten Tage eine aktive Immunisierung mit einer abgetöteten Pestagarkultur zu folgen, da die passive Immunisierung schon nach wenigen Tagen ihre schützende Wirkung verliert. Bei einer Lungenpestepidemie ist die Verabreichung von 100 ccm (50 ccm subkutan, 50 ccm intravenös) zu empfehlen, wenn die Patienten während der Inkubationszeit zur Behandlung kommen, also spätestens etwa 24 Stunden nach dem Eindringen der Pestbazillen in den Atmungsapparat. Es handelt sich hierbei vornehmlich um Personen, denen von Lungenpestkranken ins Gesicht gehustet wurde und um solche, die in nächster Umgebung solcher Kranker lebend, mit Prodromalerscheinungen der Infektion erkranken. In allen Stadien der manifesten Lungenpest, z. B.

sobald bereits blutiger Auswurf mit Pestbazillen vorhanden ist, bietet die Behandlung mit Pestserum kaum noch Aussicht auf lebensrettenden Erfolg.

Wir können demnach sowohl auf Grund der Erfahrungen beim Menschen wie nach den Tierversuchen dem bis jetzt hergestellten Pariser Serum keine sicheren Heilwirkungen zuerkennen, wenn man ihm auch einen gewissen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nicht absprechen kann. Dagegen eignet sich dasselbe zu Schutzimpfungen in Fällen, wo eine sofortige Immunisierung notwendig ist, z. B. für Pfleger von Pestpneumonikern. Da aber der dadurch erreichte Schutz nur wenige Tage anhält, so empfiehlt sich für Personen, die längere Zeit einer Infektion ausgesetzt sind, eine aktive Immunisierung mit abgetöteten Kulturen möglichst bald nachfolgen zu lassen.

2. Serum nach Lustig.

Bei der Herstellung dieses Serums werden Pferde mit dem von Lustig aus Pestbazillen gewonnenen Nukleoproteïn behandelt; die hierzu benutzten Pestkulturen stammen nach Polverini [39b] immer direkt vom Menschen. Für die Einspritzungen werden Verdünnungen der wirksamen Substanz mit physiol. Kochsalzlösung im Verhältnis von 0,1 zu 100 gemacht. Die auf einmal injizierte Menge schwankt zwischen 400 und 1500 g, demnach die Menge der einverleibten aktiven Substanz zwischen 0,4 und 1,5 g (Schottelius [42]). In Zwischenräumen von 14 bis 21 Tagen, je nach der Reaktion der Pferde, werden 5—6 subkutane oder intravenöse Einspritzungen gemacht. Die Tiere bekommen nach jeder Injektion Fieber, ausgebreitete Oedeme, wenn zu viel oder zu konzentriert injiziert wurde, auch Nekrosen. Nach der Immunisierung wird zuerst 1 Liter und dann nach 3 Tagen 6—9 Liter Blut entzogen. Das daraus gewonnene Serum soll hauptsächlich antitoxisch wirken. Das Serum wird steril in Fläschchen von 20 g ohne Zusatz einer desinfizierenden oder konservierenden Flüssigkeit eingefüllt.

Tierversuche, die von der indischen Pestkommission [21b] mit dem Lustigschen Serum angestellt wurden, verliefen sehr ungünstig. Während bei den von Galeotti angestellten Versuchen von 11 mit Serum behandelten Tieren 6 am Leben blieben und die Kontrolltiere sämtlich starben, blieben bei einzelnen Versuchen der indischen Kommission die Kontrolltiere länger am Leben als die mit Serum behandelten. Auch die Tierversuche von Kolle & Otto [25a] verliefen sehr ungünstig; bei Mäusen und Meerschweinchen zeigte sich, abgesehen von einer geringfügigen Lebensverlängerung, kein Erfolg, bei Ratten hatte das Serum, gleichzeitig mit der Infektion injiziert, eine gewisse Wirkung. Das Serum hatte also bei Tieren verschiedener Gattung eine verschiedene Wirkung und Polverini [39b] weist daher mit Recht darauf hin, dass man aus den Resultaten beim Tier nicht ohne weiteres auf den Menschen schließen kann.

Zur passiven Immunisierung wurde bis jetzt, wie es scheint, das Lustigsche Serum wenig verwendet, dagegen in großem Maßstab als Heilmittel; es wird in Mengen von 60—80—100 ccm unter die Haut gespritzt. Nach 24 Stunden wird die Einspritzung wiederholt; zu einer vollständigen Kur hat man 150—300 ccm nötig.

In Bombay wurden namentlich in dem unter der Leitung von CHOKSY stehenden Arthur-Road-Hospital Heilversuche in größerem Maßstabe gemacht, über deren Resultate CHOKSY[10], SCHOTTELIUS[42] und M. HAHN[20] berichten. Nach CHOKSY übt das Serum einen zweifellos günstigen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit aus, aber im allgemeinen nur bei den leichten bis mittelschweren Pestfällen. Möglichst frühzeitige Behandlung ist ausschlaggebend für den Erfolg. Die septische Form giebt manchmal Heilerfolge, wenn sie am ersten Tage zur Behandlung kommt, dagegen ist das Serum bei allen den Pestformen, welche überall eine sehr hohe Mortalität aufweisen, wie Pestpneumonie, ohne Wirkung. Auch in den tödlich verlaufenden Fällen soll das Leben verlängert und der Zustand zeitweise gebessert werden. Ungünstige Nebenwirkungen wurden niemals beobachtet.

Um eine statistische Uebersicht über den Heilerfolg zu erhalten, wurden verschiedene Versuchsreihen angewandt, und zwar von März 1898 bis April 1899 nach der sog. »Selektionsmethode« und von Mai 1899 bis Juli 1900 nach der »Alternativmethode«. Bei der ersten Serie, wo die allerschwersten und ganz leichten Fälle ausgeschlossen, und nur schwere, aber heilungsfähige Fälle behandelt wurden, betrug die Sterblichkeit 56,4% bis 61,8%, bei den während derselben Zeit in zwei der größten Hospitäler nicht mit Serum behandelten Fällen 80,5%. Bei der Alternativmethode, wobei die Pestkranken in der Reihenfolge, wie sie zur Einlieferung kamen, alternierend mit und ohne Serum behandelt wurden, betrug die Sterblichkeit bei den 484 mit Serum Behandelten 68%, bei den 484 nicht behandelten 79,5%. Der Unterschied beträgt mithin 11,5%. Die Sterblichkeitsziffer der mit Serum Behandelten ist also immer noch eine sehr hohe. Allerdings waren die in der Hospitalpraxis von Bombay vorkommenden Fälle meist sehr schwer, da nach CHOKSY 50% aller Fälle in den ersten 48 Stunden starben, von den übrigen 50% heilten 20% ohnehin, so dass nur 30% der Serumbehandlung zugänglich blieben. Zieht man von den beiden Gruppen die Rekonvaleszenten und Moribunden ab, so starben von 316 mit Serum Behandelten 190 = 60%, von 299 nicht Behandelten 238 = 80%, also 20% Unterschied zu Gunsten der ersteren. In der Privatpraxis, in der die Fälle früher als in der Hospitalpraxis zur Behandlung kommen, sind die Aussichten für die Serumbehandlung viel günstiger. Bei 52 in Privatpraxis behandelten Fällen ergab sich ein Prozentsatz von 52,37% Heilungen. Die Menge des injizierten LUSTIGschen Serums scheint übrigens neuerdings immer mehr erhöht zu werden; nach HAHN[20] betrug im Jahre 1901 die Einzeldosis selten unter 100 ccm und die Gesamtdosis, die auf den einzelnen Kranken entfiel, schwankte zwischen 500 und 1500 ccm. Es dürfte für ein Institut schwer fallen, die für eine Massenbehandlung nötigen Serummengen herzustellen.

Die indische Pestkommission[21b] giebt eine eingehende Zusammenstellung der von CHOKSY mit dem LUSTIGschen Serum im Arthur-Road-Spital erzielten Resultate: bei der Kritik dieser Zahlen kam diese Kommission zu etwas abweichenden Resultaten, die in der Tabelle angefügt sind (Tabelle XVII).

Auch bei dem LUSTIGschen Serum zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in der Sterblichkeit zwischen den frühzeitig und später mit Serum Behandelten (Tabelle XVIII).

Die indische Kommission kommt auf Grund ihrer eingehenden und kritischen Beobachtungen in Indien zu dem Resul-

Tabelle XVII. Erfolge der Serumbehandlung mit Lustigs Serum im Arthur-Road-Spital (Bombay).

Periode	Methode	Art der Behandlung	nach Choksy: Zahl der Fälle	nach Choksy: Todesfälle	nach Choksy: Sterblichkeit in Prozenten	nach Choksy: Unterschied zu Gunsten der Serumbehandlung	nach der indischen Kommission: Zahl der Fälle	nach der indischen Kommission: Todesfälle	nach der indischen Kommission: Sterblichkeit in Prozenten	nach der indischen Kommission: Unterschied der Sterblichkeit zu Gunsten der Serumbehandlung
1. Periode Vom März bis Oktober 1898	Selektionsmethode	Gewöhnliche Behandlung	752	595	79,1	22,7	660	520	79	16
		Serumbehandlung	257	145	56,4		349	220	63	
2. Periode Vom Februar bis April 1899	Selektionsmethode	Nichtbehandelte	1190	957	80,5	16,7	953	765	80	11
		Serumbehandelte	403	249	61,8		639	441	69	
3. Periode Vom Mai 1899 bis August 1900	Alternativmethode	Nichtbehandelte	484	385	79,5	11,5				
		Serumbehandelte	484	329	68					
Periode ohne Serum Vom 1. November 1898 bis 31. Januar 1899			273	222	81,31					

Tabelle XVIII.

Krankheitstag bei der Aufnahme	Serumpatienten: Zahl der Patienten	Serumpatienten: Gestorben	Serumpatienten: Wiedergenesen	Serumpatienten: Sterblichkeit in Prozent	Kontrollpatienten: Zahl der Patienten	Kontrollpatienten: Gestorben	Kontrollpatienten: Wiedergenesen	Kontrollpatienten: Sterblichkeit in Prozent
1. Tag	18	11	7	61,11	20	18	2	90,00
2. »	121	95	26	78,51	120	103	17	85,83
3. »	136	96	40	70,58	100	84	16	84,00
4. »	79	55	24	69,62	67	57	10	85,07
5. »	32	20	12	62,50	38	35	3	92,10
6. »	17	13	4	76,47	25	17	8	68,00
7. »	4	2	2	50,00	13	7	6	53,84
8. »	16	6	10	37,50	20	11	9	55,00
9. »	4	1	3	25,00	4	1	3	25,00
10. » und mehr	19	5	14	26,31	26	9	17	34,61
Unbekannt	34	24	10	70.58	47	40	7	85,10
Summe	480	328	152	68,33	480	382	98	79,58

tate, dass das Lustigsche Serum ebenso wie das Yersinsche zwar einen gewissen Einfluss auf den klinischen Verlauf der Pest zeigt, dass aber die Erfolge keineswegs schlagend sind, so wie etwa beim Diphtherieserum. Doch sollte man weitere Versuche zur Herstellung eines wirksamen Serums nicht unterlassen, da das Serum das einzige einige Hoffnung auf Erfolg gebende Mittel für die Pestbehandlung ist.

3. Berner Serum.

Das im Berner Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten unter der Leitung von TAVEL[43] hergestellte Serum wird in ähnlicher Weise wie das Pariser Serum gewonnen. Pferden werden zunächst abgetötete Kulturen in steigenden Dosen subkutan und hierauf lebende Kulturen ebenfalls in steigenden Mengen 10—200 ccm, intravenös bis zur Erlangung einer guten Immunität injiziert. Die Wertprüfung des Serums erfolgt an Ratten; diesen wird eine sicher tödliche Kulturmenge subkutan in die Inguinalbeuge und gleichzeitig unter die Rückenhaut ein gewisses Quantum Serum eingespritzt, und zwar in bestimmter Verhältniszahl zum Körpergewicht. Bleiben die behandelten Tiere am Leben, so hat das Serum den durch die betreffende Verhältniszahl angegebenen Wert; hat man z. B. einer infizierten Ratte von 120 g Gewicht 6 ccm als Behandlungsdosis eingespritzt und sie stirbt nicht an Pest, so hat das Serum einen Wert von 1 : 20, es genügt $^1/_{20}$ des Rattengewichtes Serum, um das Tier vor einer gleichzeitig eingespritzten Kulturmenge zu schützen. Das stärkste bis jetzt hergestellte Serum hat einen Wirkungswert von 1 : 500. Der Agglutinationswert eines solchen Serums betrug 1 : 100; das Agglutinationsvermögen scheint mit der Wertigkeit des Serums zuzunehmen.

Ueber die Anwendung des Berner Serums beim Menschen im Großen ist bis jetzt noch nichts bekannt geworden. Bei den Berliner Pestfällen 1903 wurde es anscheinend mit Erfolg angewandt (KIRCHNER[21c], DÖNITZ[12a]). Der Wärter, welcher virulente Pestbazillen in seinem Auswurf hatte, erkrankte nur mit Fieber, nachdem er mehrere Seruminjektionen erhalten hatte. Unter den Schutzgeimpften kamen keine Erkrankungen vor.

KOLLE & OTTO[25a] machten eine Reihe von vergleichenden Versuchen über die Wirksamkeit des Pariser, des LUSTIGschen und des Berner Serums. Die Schutz- und Heilwirkung an Tieren (Mäusen und Ratten) wurde mit allen drei Serumarten völlig gleichmäßig in folgender Weise geprüft:

I. 24 Stunden vor der Infektion (subkutan),
II. gleichzeitig mit der Infektion (intraperitoneal),
III. 6 Stunden nach der Infektion (intraperitoneal),
IV. 18 Stunden nach der Infektion (intraperitoneal).

Das LUSTIGsche Serum zeigte sich, wie schon erwähnt, als sehr wenig wirksam. Das Pariser und Berner Serum hatte eine erhebliche Schutzwirkung, wie auch eine lebensrettende Wirkung (nach der Infektion), und zwar war das Berner Serum dem Pariser Präparat eher noch überlegen. Als eine eigentliche Heilwirkung kann man aber diese letztere Wirkung doch nicht bezeichnen, denn das Serum ließ fast stets im Stiche, wenn wahrnehmbar pestkranke Tiere der Serumbehandlung unterworfen wurden; ähnlich ist es auch beim Menschen. Auch da, wo nach der Infektion das Serum lebensrettend wirkt, liegt eigentlich nur eine Schutzwirkung vor: das baktericide Serum verhindert die Invasion der Pesterreger in die zur Zeit der Seruminjektion noch nicht infizierten Gewebe des Organismus. Bei Mischinfektionen mit Streptokokken, welche bei den Tierversuchen manchmal vorkamen, versagte das Serum vollständig; es ist nicht unmöglich, dass auch beim Menschen, wo häufig derartige Mischinfektionen beobachtet werden, der Misserfolg der Serumbehandlung darauf beruht.

4. Antitoxisches Serum nach Markl.

Eingehende Versuche zur Gewinnung eines antitoxischen Serums durch Vorbehandlung von Tieren mit den in Bouillon gebildeten löslichen Giften des Pestbacillus (Bd. II S. 518) wurden von Markl[37] ausgeführt. Durch vorsichtige Einverleibung steigender Mengen dieser Toxine trat Giftfestigkeit ein. Das Blutserum solcher Tiere wirkte antitoxisch und hatte sogar eine immunisierende Wirkung gegenüber der Infektion mit Bazillen, doch war dieselbe viel geringer als jene, die Wassermann bei antitoxischem Pyocyaneusserum beobachtet hatte. Der beste Zeitpunkt für die Entnahme des Blutes der immunisierten Tiere war bei Ziegen die 3.—4. Woche nach der letzten Toxineinspritzung. Dem vor der 3. Woche gewonnenen Serum haftete eine toxische Substanz an, welche die antitoxische Wirkung des Serums, falls es in größeren Mengen angewendet wird, ganz verdecken kann. Ein bei einem Pferde gewonnenes antitoxisches Serum paralysierte in Mengen von 0,1 ccm die dreifache tödliche Dosis Toxins bei Mäusen.

Weiterhin versuchte Markl die kombinierte, antitoxisch-baktericide Immunisierung durch Vorbehandlung zuerst mit Toxinen und dann mit bei 65° C abgetöteten Agarkulturen in steigenden Mengen. Die Einverleibung der Toxine wurde von den Tieren besser ertragen, als die der abgetöteten Agarkulturen. Das Serum dieser Tiere hatte antitoxische und antiinfektiöse Wirkung, während das Serum von Tieren, die nur abgetötete Kulturen injiziert erhalten hatten, nur antiinfektiös war. Das Pariser Serum hatte keine antitoxische Wirkung, Zusatz des von Markl hergestellten antitoxischen Serums zum Pariser Serum erhöhte die immunisierende Wirkung des letzteren. Die günstigste Zeit zur Blutentnahme der kombiniert immunisierten Ziegen war die 3.—4. Woche nach der letzten Toxininjektion und die 1. und 2. Woche nach der letzten Kultureinspritzung, da die immunisierende Kraft des Serums ziemlich rasch nach der Injektion abnimmt. Durch die Erhitzung der Pestfiltrate auf 70° C geht ihre Giftigkeit für Mäuse verloren, während sie für Ratten, Kaninchen oder Meerschweinchen erhalten bleibt. Durch Behandlung von Tieren mit solchen erhitzten Filtraten konnte gleichfalls ein antitoxisches Serum gewonnen werden, das auch für Mäuse gegenüber giftigen Filtraten wirksam war. Diesem so gewonnenen Serum haftete keine toxische Nebenwirkung an, gleichgiltig ob es früher oder später nach der letzten Injektion gewonnen wurde.

Auch Kossel & Overbeck[27] konnten Ratten durch Injektion von Bouillonfiltraten, die auf 56—60° C erhitzt waren, gegen die Infektion mit Pestbazillen immunisieren.

Kolle[25c] fand nur in alten Bouillonkulturen (8—10 Wochen bei niedrigen Temperaturen gehalten) lösliche Gifte, die offenbar durch Auslaugung und Zugrundegehen der Pestbazillen entstehen, in Filtraten junger Kulturen waren keine Giftstoffe nachweisbar. Nach Kolle sind die Pestgiftstoffe, ähnlich wie das Toxin der Typhus- und Cholerabakterien intracelluläre, an die Bakterienzelle gebundene Toxine, Endotoxine. Gegen derartige Endotoxine lassen sich keine Antitoxine erzeugen. Das Pariser oder Berner Pestserum hatte keine größere Wirksamkeit gegenüber den durch Erhitzen auf 60° gewonnenen Pesttoxinen als normales Pferdeserum. Ferner hatte das Serum von Pferden, die monatelang mit Filtraten von 6—8tägigen Bouillonkulturen behandelt waren, keine Schutz- oder Heilwirkung und kaum eine Spur von agglutinierenden Eigen-

schaften erreicht. Auch bei Vorbehandlung der Pferde mit 8—10 Wochen alten zentrifugierten Bouillonkulturen war die Schutzkraft und die Agglutinationswirkung des Serums nur gering. Endlich zeigte weder das mit lebenden Pestbazillen hergestellte Pariser oder Berner Serum noch das mit alten zentrifugierten Bouillonkulturen gewonnene Serum irgend welche neutralisierende Effekte auf die in Filtraten alter Bouillonkulturen enthaltenen Gifte; ebensowenig hatte ein Gemisch des baktericiden Serums und des mit Giften hergestellten Serums bei vorher infizierten Ratten eine heilende Wirkung. Die bis jetzt hergestellten Sera haben also keinerlei antitoxische Wirkung weder gegen das lösliche noch gegen das intracelluläre Pesttoxin; die Versuche von Markl hält Kolle nicht für beweisend, da die quantitative Beziehung von Gift und Gegengift fehlt, wie dies beim Diphtheriegift und -antitoxin sich zeigt, und weil dabei zu geringe Multipla der sicher tödlichen Dosis verwendet wurden, die oft schon durch normales Pferdeserum neutralisiert werden; das normale Pferdeserum hat bei Verwendung von großen Dosen sowohl baktericide und agglutinierende wie giftparalysierende Eigenschaften.

5. Spezifische Eigenschaften des Pestserums.

Nach den Untersuchungen der deutschen Kommission, sowie von Kraus[28], Markl[36], Kolle[24] besitzt das Serum gegen Pest immunisierter Tiere spezifische Körper und zwar je nach der Herstellungsart spezifisch-baktericide, agglutinierende und präzipitierende oder aber antitoxische Stoffe.

Spezifisch baktericide (bakteriolytische) Stoffe.

Nach Kolle[24] lassen sich diese Substanzen in ganz analoger Weise wie bei dem Pfeifferschen Choleraversuch im Peritoneum von Versuchstieren demonstrieren. Wenn man Meerschweinchen oder Ratten 1—2 ccm Pestserum subkutan und nach 24 Stunden 2—3 Oesen in physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmter, wenig virulenter Pestbazillen in das Peritoneum injiziert, so sieht man im hängenden Tropfen des mit Kapillaren aus der Bauchhöhle 3—4 Stunden nach der Injektion entnommenen Exsudates die Bazillen in voller Auflösung. Die Mehrzahl derselben ist gequollen, viele völlig wie zerflossen, sie haben Kugelgestalt angenommen, das Vier- bis Fünffache der normalen Größe und stellen oft kaum noch färbbare Schatten dar, die erst bei längerer Färbung als umgewandelte Pestbakterien zu Tage treten. Bei den Kontrolltieren, die mit normalem Serum behandelt werden, fehlt dieses Phänomen. Bei diesen findet man im Exsudat wohlerhaltene Pestbazillen, die sich von Stunde zu Stunde vermehren, während bei den Serumtieren das Exsudat nach 24 Stunden völlig steril werden kann. Später kann es dann auch bei diesen Tieren wieder zu einer Vermehrung der Bazillen kommen und der Tod der Tiere an Pest erfolgen; nach Erschöpfung des Körpers und Verbrauch der Bakteriolysine im Serum vermehren sich die noch nicht vernichteten Keime wieder und führen den Tod herbei; dieser tritt oft ziemlich spät, manchmal erst nach 5—7 Tagen ein. Skschivan[42a] beobachtete in solchen protrahierten Fällen Periorchitis und geschrumpftes hartes Netz bei wenig oder gar nicht vergrößerter Milz. Auch bei aktiv immunisierten Tieren, besonders bei

Ratten, die schon mehrere subkutane Injektionen lebender Pestbazillen überstanden haben, sind die bakteriolytischen Stoffe nachweisbar; bei der Injektion von wenig virulenten Pestkulturen in das Peritoneum tritt Auflösung und Abtötung ein.

Dass das Pariser Pestserum keine stärkeren antitoxischen, sondern im wesentlichen nur bactericide Eigenschaften besitzt, geht nach Kolle[25] schon daraus hervor, dass dasselbe beim pestkranken Menschen wie beim pestkranken Tier dann, wenn deutliche Vergiftungserscheinungen, wie schweres Ergriffensein, Mattigkeit u. a. vorliegen, diese auf Vergiftung beruhenden Erscheinungen nicht zu beseitigen imstande ist. Wenn das Serum überhaupt noch wirksam ist, so wirkt es durch Vernichtung der im Blute kreisenden oder in Geweben vorhandenen Pestkeime und führt so dem Körper noch mehr Gift zu, ist also eher schädlich als nützlich.

Nach Markl[37a] tritt unter dem Einfluss des Immunserums nach 30 Minuten reichliche Leukocytose auf und die Pestbazillen werden von den Phagocyten aufgenommen; die noch freiliegenden Bazillen sind agglutiniert und um die Leukocyten gruppiert. Eine Stunde nach der Seruminjektion waren im Peritonealexsudat der Meerschweinchen extracellulär keine Bazillen mehr nachweisbar und die vom Exsudat angelegten Strichkulturen blieben entweder steril oder lieferten nur vereinzelte Kolonieen; bei den Kontrolltieren ohne Serum kam es wohl zu leichter Leukocytose, aber die Bazillen lagen extracellulär und Stichkulturen auf Agar wuchsen üppig. Wie weitere Versuche an Ratten unter Verwendung von Peststämmen verschiedener Virulenz zeigten, werden vollvirulente Pestbazillen durch Einwirkung des Immunserums von Phagocyten aufgenommen, während avirulente Bazillen ohne Intervention der Phagocyten in der Bauchhöhle aufgelöst werden; in der Mitte zwischen diesen beiden Extremen verhalten sich Kulturen von mittlerer Virulenz. Ausschlaggebend ist der Grad der Immunität bezw. das Verhältnis zwischen dem Immunitätsgrade und der Virulenz der angewandten Kultur, oder die relative Widerstandsfähigkeit des Organismus. Ist die Widerstandsfähigkeit im gegebenen Falle groß, so kommt es vorwiegend zur Auflösung von Bazillen, ist sie gering, dann prävaliert die Phagocytose.

Agglutinine.

Im Blutserum von Pestkranken und -rekonvaleszenten sind Agglutinine nachweisbar. Diese Eigenschaft kann, wie früher (Bd. II S. 526) auseinandergesetzt ist, unter Umständen diagnostisch von Wert sein. Die agglutinierenden Substanzen sind meist nur in geringer Menge vorhanden (Verdünnungen 1 : 5 bis 1 : 10); stärker wirksames Serum ist selten. Dagegen hat das Serum von künstlich immunisierten Tieren beträchtliche agglutinierende Wirkung. Das trockene Pariser Serum agglutiniert Peststämme je nach ihrer Virulenz in der Verdünnung von 1 : 1000 bis 1 : 6000 (Kolle). Nach Kolle & Otto[25a] betrug der Agglutinationswert des flüssigen Pariser Serums 0,0025, des Berner Serums 0,0025, des Lustigschen Serums dagegen nur 0,20. Je weniger virulent die Kultur ist, desto stärker wird sie von einem hochwertigen Serum agglutiniert. Die Agglutinationswirkung des Pestserums ist eine spezifische; nur Pestbazillen werden agglutiniert, dagegen keine anderen Bakterien, auch nicht die den Pestbazillen in Bezug auf Morphologie und Tierpathogenität so nahestehenden Bakterien aus der Gruppe

der hämorrhagischen Septikämie. Das Serum kann daher zur Identifizierung von Pestbazillen verwertet werden.

Nach einer Beobachtung der deutschen Kommission zeigte das Serum von Personen, welche drei Wochen vorher mit dem HAFFKINEschen Vaccin geimpft worden waren, keine Spur einer agglutinierenden Wirkung. ZABOLOTNY[55] fand bei solchen Geimpften ganz schwache Agglutination, weit schwächer als nach Ueberstehen einer natürlichen Infektion. Tiere, die mit abgetöteten Kulturen vorbehandelt werden, liefern nach ZABOLOTNY[55] ein viel schwächer agglutinierendes Serum als solche, bei denen lebende Kulturen verwandt wurden.

Präzipitine.

Wie R. KRAUS[28] zeigte, tritt bei Zusatz von Pestserum zu keimfreien, durch Porzellanfilter hergestellten Filtraten von Pestbouillonkulturen ein deutlicher flockiger Niederschlag ein, aber nur bei Verwendung größerer Serummengen. Nach KOLLE & MARTINI[24] erzeugt normales Serum geringen Niederschlag, ebenso andere Serumarten z. B. Schweineseuchenserum. Umgekehrt ruft das Pestserum in Filtraten von Hühnercholerabakterien nur geringe Präzipitation hervor. Die Präzipitine sind also auch spezifischer Natur, doch steht die Reaktion in Bezug auf Empfindlichkeit, Sicherheit und Eindeutigkeit weit hinter der Agglutinationsreaktion zurück und ist zu diagnostischen Zwecken nicht verwertbar.

Antitoxine.

Das von MARKL[37] durch Einverleibung von löslichen Toxinen bei Tieren gewonnene Blutserum hat diesen Giften gegenüber neutralisierende Wirkung; so paralysierte 0,1 ccm eines Pferdeserums die dreifache tödliche Giftdosis bei Mäusen, die anderen durch Vorbehandlung von Tieren mittels lebender oder abgetöteter Kulturen gewonnenen Sera besitzen keine antitoxische Wirkung. Die Bedenken von KOLLE[25c] gegen diese Versuche haben wir bereits erwähnt; insbesondere dass zu geringe Multipla der einfach tödlichen Dosen von MARKL verwendet werden, welche schon durch normales Pferdeserum neutralisiert werden.

Litteratur.

[1] ALBRECHT & GHON, Denkschrift d. math.-naturw. Klasse d. Kaiserl. Akad., Bd. 66, Wien 1898 u. 1900. — [2] Aufzeichnung über die im Kaiserl. Ges.-Amt abgehaltene wissenschaftliche Besprechung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1900. — [3] BANNERMANN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901. — [3a] Ders., Statistics of Inoculations with Haffkines Anti-Plague Fluid 1897—1900, Bombay 1900. — [3b] BATZAROFF, Ann. Past., 1899. — [4] BEINAROWITSCH, Arch. d. scienc. biol., St. Petersbourg, 1898, ref. Hyg. Rundsch., Bd. 10, 1900. — [5] Bericht der deutschen Pestkommission. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 16, 1899. — [6] Berichte über die Wertbestimmung des Pariser Pestserums, erstattet von R. KOCH, V. BEHRING, R. PFEIFFER, KOLLE & MARTINI. Klin. Jahrb., Bd. 9, 1902. — [6a] BESREDKA, Ann. Past., 1902. — [7] BITTER, Ztschr. f. Hyg., Bd. 30, 1899. — [8] CALMETTE & SALIMBENI, Ann. Past., 1900. — [9] CALMETTE, Hyg. Rundsch., Bd. 11, 1901. — [10] CHOKSY, Transact. Bombay Med. Soc., 1900, ref. Münch. med. Woch., 1901. — [10a] CLEMOW, The Lancet, 1899. — [10b] CONDON, The Bombay Plague. Bombay 1900. — [11] DESSY, Il Morgagni, 1900, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902. — [12] DIEUDONNÉ, Münch. med. Woch., 1898. — [12a] DÖNITZ, Berl. klin. Woch., 1903. — [12b] VAN ERMENGEM, Bull. de l'acad. de Belg., 1900. — [13] GABRITSCHEWSKY, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898. — [14] GALEOTTI & MALENCHINI, ebd., Bd. 22, 1897. — [15] GOTSCHLICH, Ztschr. f. Hyg., Bd. 35, 1900. — [16] HAFFKINE, Indian med. Gaz., 1897. — [17] Ders., ibid. — [18] Ders., Lancet, 1899. — [19] HAFFKINE & LYONS, Indian med. Journ., 1898. — [19a] HAFFKINE, Summa-

rised Report of the Bombay Plague. Research Laboratory for 1896—1902, Bombay 1902. — [20] HAHN, Berl. klin. Woch., 1901. — [21] HAVELBURG, ebd. — [21a] HETSCH & OTTO, Klin. Jahrb., Bd. 11, 1903. — [21b] Indian Plague Commission, Report of the 1898—1899, vol. 5, London 1901, ref. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 25, 1903. — [21c] KIRCHNER, Deutsche med. Woch., 1903. — [22] KITASATO, TAKAKI, SHIGA & MORIYA, Bericht über die Pest in Kobe und Osaka. Tokio 1900. — [22a] KOLLE, Deutsche med. Woch., 1897. — [23] Ders., Ztschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901. — [24] KOLLE & MARTINI, Deutsche med. Woch., 1902. — [25] Dies., s. Berichte über die Wertbestimm. u. s. w. — [25a] KOLLE & OTTO, Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, 1902. — [25b] Dies., Deutsche med. Woch., 1903 und Ztschr. f. Hyg., Bd. 45, 1903. — [25c] KOLLE, Festschr. zu R. KOCHS 60. Geburtstag. Jena, G. Fischer, 1903. — [26] KONSTANSOFF, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901 und Ztschr. f. Hyg., Bd. 45, 1903. — [27] KOSSEL, Hyg. Rundschau, Bd. 11, 1901. — [27a] KOSSEL & FROSCH, Arbeiten aus dem Kais. Ges.-Amt, Bd. 17, 1900. — [28] KRAUS, Wiener klin. Woch., 1897. — [29] KURTH & STOEVESANDT, Berl. klin. Woch., 1901. — [29a] LEUMANN, Report on preventive inoculations against plague in Hubli. — [30] LIGNIÈRES, Ann. Past., 1901. — [31] LUSTIG & GALEOTTI, Deutsche med. Woch., 1897. — [32] Dies., Münch. med. Woch., 1897. — [33] Dies., Brit. med. Journ., 1901. — [34] LUSTIG, Sieroterapia e vaccinaz. prevent. contro la peste. Turin 1899. — [35] MARKL, Wien. med. Woch., 1900. — [36] Ders., Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901. — [37] Ders., Ztschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901. — [37a] Ders., ebd., Bd. 42, 1903. — [38] MARTINI, Klin. Jahrb., Bd. 10, 1902. — [38a] A. MAYR, Wiener med. Blätter, 1899. — [38b] METSCHNIKOFF, Ann. Past., t. 11, 1897. — [38c] MÜLLER-POECH, Die Pest. Wien 1900. — [38d] NAZARETH, Brit. med. Journ., 1899. — [39] NETTER, La peste et son microbe. Paris 1900. — [39a] NEUBURGER, Die Vorgeschichte der antitoxischen Therapie. Stuttgart 1902. — [39b] POLVERINI, Münch. med. Wochenschrift, 1903. — [40] REICHE, ebd., 1900. — [40a] Report of the Municipal Commissioner on the plague in Bombay. Bombay 1901. — [41] ROUX, Sem. méd., Paris 1897. — [42] SCHOTTELIUS, Hyg. Rundschau, Bd. 11, 1901. — [42a] SKSCHIVAN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903. — [43] TAVEL, KRUMBEIN & GLÜCKSMANN, ebd., Bd. 30, 1901 u. Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, 1902. — [44] TERNI & BANDI, Deutsche med. Woch., 1900. — [45] TIDSWELL, Journ. of the Sanit. Instit. London 1901, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901. — [46] VAGEDES, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 17, 1900. — [47] WERNICKE, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898. — [48] WLADIMIROFF, ref. ebd., Bd. 22, 1897. — [49] WYSSOKOWITZ & ZABOLOTNY, Ann. Pasteur, t. 11, 1897. — [50] YERSIN, CALMETTE & BORREL, ibid., t. 9, 1895. — [51] YERSIN, ibid., t. 11, 1897. — [52] Ders., ibid., t. 13, 1899. — [53] ZABOLOTNY, Deutsche med. Woch., 1897. — [54] Ders., Ann. Past., t. 13, 1899. — [55] Ders., Arch. d. scienc. biol. de St. Petersbourg, 1901.

XX.

Immunität und Schutzimpfungen bei Geflügelcholera.

Von

Prof. Dr. Th. Kitt
in München.

Pasteurs Entdeckung.
Immunisierung mit abgeschwächten Bakterien.

Im Jahre 1880 (20. Febr.) veröffentlichte PASTEUR eine Reihe von Beobachtungen, welche lehrten, dass durch Einimpfung von abgeschwächten Bouillonkulturen des Bacterium avisepticum Hühner gegen die für gewöhnlich tödliche Geflügelcholera geschützt werden können, dass solche Immunität aber nicht jedesmal nach der ersten Impfung sich ergebe, sondern es einer zwei- oder mehrmaligen Impfung zur Erzielung perfekter Unempfänglichkeit bedürfe. Diese Entdeckung PASTEURS war ebenso interessant wie von größter Tragweite; sie eröffnete einen ganz neuen Einblick in das Wesen der Immunisierung, indem sie zeigte, dass virulente Mikroben ihre Pathogenität verlieren können, dass eine milde Durchseuchung ihren Grund in der schwächeren Wirkung solch mitigierter Infektionserreger haben kann und dass es verschiedene Grade der Immunität giebt.

Die an der Geflügelcholera begonnenen Studien PASTEURS stellten in Aussicht, dass auch gegen andere septikämische Infektionskrankheiten eine ähnliche Immunisierung sich vielleicht ausführen lasse und in der That eruierte der geniale französische Gelehrte in rascher Folge Methoden zur Abschwächung diverser Krankheitserreger und zu Schutzimpfungen, durch welche für die Bekämpfung von Tierseuchen ganz neue Wege gebahnt wurden.

Die Abschwächung der Geflügelcholerabakterien war, wie PASTEUR in einer zweiten Mitteilung (26. Okt. 1880) kundgab, auf die Art erkannt worden, dass Bouillonkulturen des Bac. avisepticus, die unter Wattepfropf bei Luftzutritt im Dunkeln 3, 4, 5, 6—10 Monate stehengeblieben waren, bei Verimpfung auf Hühner nicht mehr alle Tiere töteten, sondern teilweise nur lokale Veränderungen erzeugten. Da Kulturen, welche luftdicht verschlossen aufbewahrt wurden, noch nach 10 Monaten ihre Virulenz beibehalten hatten, folgerte PASTEUR, dass der abschwächende Faktor in dem Sauerstoff der Luft zu suchen sei; die Abschwächung hatte sich also von selbst, ohne künstlichen Eingriff ergeben.

Die Abschwächung trat nicht mit Sicherheit und Gleichmäßigkeit in allen der Luft ausgesetzten Kulturgläsern ein, sondern einzelne Kulturen können auch ohne hermetischen Verschluss virulent bleiben, was Pasteur damit erklärte, dass hier ein Teil der Bakterien einen Bodensatz bildet, welcher durch eine darüber befindliche Flüssigkeits- und Bakterienschicht dem Kontakt mit Luft entzogen ist*).

Bald nach den Veröffentlichungen Pasteurs teilte Toussaint (1880/81) in einer kurzen Notiz mit, dass er bei Verimpfung faulen Rinderblutes auf Hühner, Tauben, Kaninchen eine der Geflügelcholera ganz gleichartige tödliche Septikämie, bedingt durch ähnliche Bakterien, zu erzeugen vermochte; diese Bakterien erlangten bei Weiterimpfung auf Kaninchen eine derartige Abschwächung, dass bei Rückimpfung auf Hühner diese nur mehr lokal erkrankten und alsdann ebenfalls gegen veritable Hühnercholera geschützt waren, er erzielte also Abschwächung durch Kaninchen-Passage.

Nach wie viel Generationen der Passage solche Abschwächung eintritt und ob nicht durch ungleiche Dosierung oder Resistenz einzelner Versuchshühner die Sache sich erklärt, bedarf neuer Nachprüfung. Katz fand nach 20 Generationen der Passage durch Kaninchen das Virus noch in gleicher Weise tödlich für Hühner und Tauben, ebenso tötete bei meinen Versuchen das mehrmals durch Kaninchen geschickte Virus die Hühner in 1—2 Tagen (Lanzettimpfung mit einem Bluttropfen).

Die Pasteursche Schutzimpfung gegen Hühnercholera wurde, soweit die Litteratur darüber Auskunft giebt, nur in geringem Umfange in der Praxis in Versuch genommen. Der Impfstoff war aus dem Institute des Entdeckers erhältlich, er wurde in zwei Sorten, einem I. und II. Vaccin c. l. choléra des poules abgegeben, und war in der Art anzuwenden, dass die Hühner zuerst mit premier vaccin an einem Flügel, dann 12—14 Tage später mit deuxième vaccin am andern (immer an dem äußersten Ende des Flügels) eine subkutane Injektion von ca. $^1/_{10}$ ccm der flüssigen Kultur appliziert erhielten.

In zwei Versuchsreihen habe ich diese Schutzimpfung probiert und dabei folgenden Verlauf gesehen (1886/87). Der Impfstoff beider Sorten zeigte keine bemerkenswerten Unterschiede der Virulenz; beide Sorten waren so abgeschwächt, dass sie bei Impfung an der Flügelspitze die Mehrzahl der Hühner und Enten nur vorübergehend unter lokalen Erscheinungen einer demarkierenden Entzündung und Verschorfung der Haut krank machten. Tauben, Kaninchen und kleine Vögel wurden von derselben Dosis prompt getötet (sie starben 1—2 Tage nach der Impfung); auch einzelne Hühner erlagen der Infektion.

Die erste und die zweite Schutzimpfung verursachten die gleiche starke örtliche Reaktion, bestehend in beträchtlicher Schwellung der Impfregion und trübweißgelber Verfärbung der Haut und Muskeln daselbst; diese Hautpartie vertrocknete dann zu einem schmutzigbraunen 1—5 cm langen Schorf, der nach ein paar Wochen unter Granulation und Vernarbung des darunterliegenden Gewebes sich ablöste. (Einzelheiten s. Deutsche Zeitschr. f. Tierm. XIII.)

---

*) Anfänglich wurden gegen diese Theorie Einwände vorgebracht (Löffler, Rivolta, Delprato), da auch an Verunreinigung der Bouillonkulturen gedacht werden konnte; indes ist die Thatsache spontaner Abschwächung von Reinkulturen späterhin mannigfach konstatiert und der Umstand, dass anaërob gehaltene Kulturen virulent bleiben, lässt keine andere Deutung zu.

Die abgeschwächten Bouillonkulturen bewahrten, wenn sie auf Gelatinenährboden fortlaufend umgezüchtet wurden, also in frischer Kultur, ihren mitigierten Charakter mehrere Monate fort. Im Taubenkörper erlangte das Virus aber schon nach einmaliger Passage wieder stärkere Pathogenität für Hühner. Bei der Kontrollimpfung mit Taubenblut und Lanzettstich (23 Tage nach 2. Impfung) stellte sich heraus, dass fast alle zweimal vorgeimpften Hühner noch nicht perfekt immunisiert waren; sie starben in wenigen Tagen an der Seuche, die überlebenden Hühner und Enten widerstanden auch späteren, in verschiedenen Intervallen wiederholten Impfungen und Fütterungen mit verschiedenen hochvirulenten Stämmen der Hühnercholera (ich habe 4 Jahre lang solche Hühner gehalten und nach monatlichen bis vierteljährigen Pausen schadlos nachgeimpft).

Ueber Versuche in der Praxis haben P. Cagny (1885) und Hess (1886) ein paar Mitteilungen veröffentlicht; die Resultate waren nicht besonders günstig, einerseits erkrankten die geimpften Tiere zum Teil bedenklich, andererseits fanden die Versuche unter Verhältnissen statt, bei welchen eine natürliche Ansteckung vor und während des Impftermins nicht auszuschließen war.

Die Schutzimpfung mit Kulturen ist späterhin offenbar aufgegeben worden, denn der Impfstoff gelangte im Pasteurschen Institut nicht mehr zum Verkauf.

So interessant das wissenschaftliche Factum der Möglichkeit dieser Schutzimpfung war, konnte letztere in der Praxis aus folgenden Gründen wenig Verwertung finden.

Erstens pflegt die Seuche, wenn sie in einem Geflügelhofe ausbricht, die vorhandenen Tiere so schnell hintereinander zu befallen, dass in wenigen Tagen der größte Teil derselben dahingerafft wird. Bis in solchen Fällen der Impfstoff aus einem Laboratorium bezogen und die Impfung bethätigt werden kann, ist gewöhnlich der Bestand schon deciminiert und da die Schutzimpfung ihre immunisierende Wirkung erst nach Ablauf von ein paar Wochen äußert, kann sie die Seuche schwerlich zum Erlöschen bringen, sondern wird dies durch andere Maßregeln (Schlachtung, Desinfektion, Beseitigung der Abfälle) erreicht. In einem gesunden, von der Seuche noch nicht bedrohten Geflügelbestande die Impfung vornehmen zu lassen, werden wenig Geflügelzüchter geneigt sein, da, abgesehen von den Kosten des Verfahrens, das Risiko besteht, Tiere infolge der Impfung zu verlieren, und da die Seuche durch die Impfung erst eingeschleppt werden kann. Die Impfungen müssten fort und fort an den nachgezüchteten und neu eingekauften Tieren wieder inszeniert werden, da solche sonst von den früher Geimpften angesteckt werden können (deren Exkremente und der abfallende Hautschorf Träger des Contagiums sind). Außerdem ist der Umstand, dass die geimpften Tiere abmagern und die Eiablage der Hennen eine Einbusse erleidet, mit in Betracht zu ziehen.

In einer Reihe von Experimenten, welche ich auf Anregung Hueppes mit Kulturen der Kaninchenseptikämie (Davaine, Koch, Gaffky) unternahm, zeigte sich, dass Hühner, welche mit abgeschwächten Pasteurschen Vaccins gegen Geflügelpest immunisiert waren, sich immun gegen Impfungen mit jener Kaninchenseptikämie erwiesen, während Kontrolltiere gleicher Art nach Impfungen mit dieser Septikämie unter den Erscheinungen und dem typischen Sektionsbilde der Hühnercholera erlagen.

Die Wechselwirkung bezw. Stammverwandtschaft der nach dem Pathogenitätsvermögen für verschiedene Tiergattungen unterschiedlichen Bakterien der Septicaemia-haemorrhagica (pluriformis)-Gruppe wurde ferner durch C. O. Jensens Arbeiten illustriert, indem dieser Forscher mit den Bakterien einer Kälberseptikämie, welche nach Gestalt und Kulturmerkmalen genannter Gruppe zugehörten, bei Hühnern eine ähnliche Lokalimpfaffektion erzielte, wie sie bei abgeschwächtem Hühnercholeravirus herauskommt und diese Hühner, welche die Kälberseptikämie überstanden, waren hernach perfekt immun gegen wiederholte Impfung mit virulenter Geflügelcholera.

In verschiedener Modifikation der Abschwächung durch Erwärmen (bei 124, 130 und 180° F) versuchte Salmon (1881/82), ob bakterienhaltiges Blut als Schutzimpfungsstoff verwendbar werde, hatte aber meist negative Resultate. Weitere Versuchsreihen Salmons lehrten, dass gelegentlich auch bei Verdünnung des Virus, bezw. Einverleibung weniger Keime Hühner nur lokale Veränderungen erlangen und durchseuchen und dass überhaupt die Empfänglichkeit der Hühner eine recht ungleiche ist, indem manche bei Impfung von 2—3 Tropfen einer für andere Tiere in dieser Dosis tödlichen Kultur resistent bleiben, bezw. nur lokal erkranken und einzelne sogar bis zu 5 ccm Kulturimpfung vertrugen.

Neuerdings haben Lignières und Joseph (1902) zur Herstellung von Schutzimpfungsstoff die Abschwächung durch 5tägige Kultur bei 42—43° (Einsaat in flache Gläser) probiert und empfohlen.

Von Foà & Bonome (1889) wurden Versuche, mittelst Kulturfiltraten, über deren toxische Wirkung schon Pasteur berichtet hatte, Immunität zu erzielen, an Kaninchen gemacht (intravenös); sie brachten aber lediglich Verzögerung des tödlichen Ausgangs. Aehnliche von Katz mit abgetöteten Kulturen (Erhitzung auf 60° C, Eindickung im Wasserbad) vorgenommene Experimente (Fütterung) hatten ebenfalls keine für praktische Zwecke verwertbaren Ergebnisse und ist die Methode an Geflügel nicht ausprobiert worden.

Serumimpfung.

Nachdem durch Behring, Kitasato, Emmerich u. a. die Aufmerksamkeit auf die antitoxischen und immunisatorischen Kräfte des Blutes durchseuchter Tiere gelenkt worden war, habe ich 1892 eine Reihe von Experimenten der Frage gewidmet, ob mit Blut und Fleischsaft von Hühnern, welche vorher nach der Pasteurschen Methode und durch wiederholte Kontroll- und Nachimpfungen einen hohen Grad von Immunität erlangt hatten, andere Hühner sowie Tauben und Kaninchen immunisiert werden könnten.

Weiterhin versuchte ich es mit Dotter und Eiweiß aus Eiern solch hochimmuner Hühner (1893/94). Das Ergebnis war teils positiv, teils negativ und bei der geringen Zahl der verwendeten Versuchstiere konnten die Gründe der Inkonstanz nicht beurteilt werden.

Als bemerkenswertes Resultat ließ sich jedoch feststellen, dass die aus Eiern immuner Hühner erbrüteten Jungen keine angeborene Immunität gegen Geflügelseptikämie erlangt hatten.

Elf $^1/_4$ Jahr alte Küchlein, welche von verschiedenen sicher immunisierten Hühnern stammten, starben in wenigen Tagen nach der Kontrollimpfung oder Fütterung. Der Hahn, welcher die Eier befruchtet hatte, war keiner Schutzimpfung unterzogen worden.

Nach dem damaligen Stande der Immunitätslehre schien es fraglich, ob überhaupt gegen eine reine Bakteriämie, wie sie die Hühnercholera vorstellt, eine Serumschutzimpfung gelinge.

Es hatte zwar bei dem ebenfalls als Bakteriämie einhergehenden Rotlauf der Schweine sich die Gewinnung schutzgebender Sera als außerordentlich einfache und leichte Sache ergeben, aber bei Milzbrand, Schweineseuche und anderen Septikämieen waren gleichartige Versuche fruchtlos geblieben und VOGES, welcher in sehr langer Experimentierarbeit die Frage behandelte, war zu der Schlussfolgerung gekommen, dass wir auf die Erzeugung einer passiven, durch Serum übertragbaren echten Immunität hier verzichten müssten und eine spezifische Wirkung dem Serum von Tieren, welche mit den Bakterien der hämorrhagischen Septikämie immunisiert wurden, nicht zugeschrieben werden könne.

Lediglich temporäre Resistenzsteigerung, und zwar auch durch Sera nicht vorbehandelter Tiere, ließ sich erreichen z. B. mit normalem Kaninchen-, Meerschweinchen- und Pferdeserum. Bei bestimmter Versuchsanordnung erschien diese Wirkung sogar lebensrettend, während in anderen Fällen der Erfolg ungleich ausfiel.

Da bei den VOGESschen Experimenten der Beantwortung rein wissenschaftlicher Spezialfragen wie z. B. über Giftfestigkeit, über die Wirkung abgetöteter Septikämiebakterien, über die Separierung bakterieider und antitoxischer Eigenschaften der Sera das Hauptaugenmerk geschenkt worden war, und die Proben vorwegs an Meerschweinchen, einem für Hühnercholera nicht besonders günstigem Versuchstiere geschahen, so schien die Fortsetzung der bezüglichen Experimente in variierter Form am Platze.

J. MAYR und ich unternahmen hiernach in gemeinschaftlicher Arbeit eine Reihe von Impfungen mit Hühnercholera an Pferden, Rindern, Ziegen, Schafen, Schweinen, um von diesen Tieren allenfalls ein gegen das Bacterium avisepticum dienliches Serum zu präparieren und probierten weiteres, ob ein Hühnercholeraserum auch gegen den Bacillus suisepticus, also gegen Schweineseuche Schutz gewähren könne (1897).

Die Ergebnisse dieser Versuche lieferten zunächst Beispiele, dass die Hühnercholerabakterien bei intravenöser Impfung auch für Pferde pathogen sein und zwar septiko-pyämische tödliche Erkrankungen dieser Tiere nach sich ziehen können, ferner dass Schafe, Ziegen, Rinder und Schweine jeweils außer lokalen Eiterungen (über welche schon PASTEUR berichtet hatte) auch schwere Allgemeinerkrankungen von solchen Impfungen davontragen und der Versuch, den Gehalt ihres Blutes an Immunstoff höher zu treiben, wegen der großen Empfindlichkeit dieser Tiere gegen intravenöse Impfung sehr schwierig ist (Eiterung an der Jugularis, vereiternde Thrombose mit ihren Folgen stören den Versuch und sind die Tiere, nachdem sie wiederholte Impfungen überstanden haben, einer später erneuten Impfung erlegen oder einem Siechtum (Lähmung der Nachhand) verfallen, welches ihre Weiterverwendung hinderte).

Immerhin erreichten wir, dass ein Kalb und ein Schwein, sowie Pferde, welche die Einverleibung von Hühnercholeravirus ausgehalten hatten, ein Serum lieferten, welches Kaninchen und Mäuse so weit immunisierte, dass diese Tiere eine Kontrollimpfung mit virulentem Blute ertrugen.

Bei einem Teil der Tiere hielt die Widerstandsfähigkeit nur kurze Zeit an, sie verzögerte nur den Krankheitsverlauf, allerdings in auffälliger Weise, aber ohne lebensrettend zu werden.

Dabei war interessant, dass das Krankheitsbild hierdurch ganz wesentliche Abänderungen erfuhr. Die sonst als akute Septikämie verlaufende Krankheit wurde in ihrer protrahierten Form zur Pyämie, verlief mit purulent fibrinöser Pleuritis, Pericarditis und Pneumonie, mit eitriger Phlegmone oder ohne makroskopische Organveränderungen als chronische zur Oligocythämie führende toxische Infektion. — Man sah, dass nicht bloß der Virulenzgrad einer Bakteriensorte für die klinisch-anatomische Gestaltung einer Infektionskrankheit maßgebend ist, sondern dass der Grad der Gewebsdisposition oder Resistenz des Tierkörpers ein und demselben Contagium gegenüber den Krankheitscharakter bestimmt.

Für eine weitere Anzahl der mit genannten Serumarten geimpften Tiere war die Wirkung des Serums in der That eine lebensrettende; gleichwohl schien es zunächst, als ob durch die Kontroll- und Nachimpfung mit lebenden Bakterien die Immunität nicht in eine aktive und dauernde überzuführen war. Nur ein paar Kaninchen zeigten sich nämlich bei der zweiten und dritten Kontrollimpfung noch widerstandsfähig, die Mehrzahl der Tiere ging bei der zweiten Kontrollimpfung prompt zu Grunde.

In ähnlicher Weise wie das Serum der präparierten größeren Tiere wirkte das Serum eines Kaninchens, welches die Kontrollimpfung wiederholt überstanden hatte.

Gewöhnliches Pferde- und Rinderserum besaß keinen immunisierenden Einfluss gegen Hühnercholera, dagegen machte gewöhnliches Hundeserum Mäuse widerstandsfähig.

Während so die Versuche an Mäusen und Kaninchen, von denen letztere als hochempfindlich für Hühnercholera gelten müssen, die Möglichkeit einer Serumtherapie nicht aussichtslos darstellten, war mit denselben Serumsorten bei Hühnern und Tauben eine nennenswerte Resistenzsteigerung vorderhand nicht zu erzielen.

Mittlerweile erschienen einige Aufsätze über Immunisierungsversuche gegen Hühnercholera von Niebel & Hoffmann, sowie Jess, in welchen jedoch Einzelheiten über Präparation des Serums nicht mitgeteilt sind. Niebel & Hoffmann (1900) bemerken, dass sie zuerst am Pferde experimentiert hätten, aber dieses Tier nicht recht geeignet fanden und daher die Versuchstiere »einer anderen Tierspecies zu entnehmen« veranlasst wurden. Die von genannten Autoren l. c. notierten Probeversuche über Schweineseucheserum von Höchst a. M. und das von Niebel präparierte Serum hatten auch Fehlresultate, so dass sie nicht eklatant genug den Wert beider Mittel demonstrieren.

Jess gab zunächst in einem Autoreferat (1900) Mitteilung, dass er 1899 ein Serum präpariert habe, welchem »antitoxische« Wirkung gegen den Bacillus gallinarum innewohnte, dass er ferner Pferde für Hühner-

choleraimpfung empfindlich fand, führt aber keine Details an. Ein Jahr später veröffentlichte derselbe Autor, wieder ohne nähere Auskunft über den Versuchsgang, dass er zusammen mit PIORKOWSKI ein Serum gegen die Hühnercholera bereitet habe, dass aber dieses Serum für sich allein nicht genügt, sondern erst wenn man gleichzeitig oder vorher noch frisches gewöhnliches Pferdeblutserum einspritze.

Dabei erörtert JESS in Anlehnung an die von EHRLICH (und WASSERMANN, d. Ref.) entwickelten Theorieen Ideen über den Grund der Unsicherheit der Serumwirkung, deren Fassung ziemlich unklar gehalten ist; z. B. es sei nicht in jedem Geflügelorganismus eine genügende Menge Komplement vorgebildet und dass deshalb trotz Einspritzung von Unmengen von Immunkörpern das Huhn an der Hühnercholera sterben werde; das Immunserum könne nichts nützen, wenn der Körper des Huhns »mit Bakterien übersät« ist, denn es bilde sich dann das Bakteriolysin und dadurch werde das Zellgift frei, ein Antitoxin gegen dieses wäre nicht vorhanden und die Tiere stürben nun an einer Bakterientoxinvergiftung (in einem anderen Satz sagt JESS dagegen, die Hühnercholerabakterien bildeten kein Gift) u. s. w.

Das von JESS-PIORKOWSKI hergestellte Serum ist, wie l. c. S. 683 angegeben, alsdann in den Handel gebracht worden. Weiterhin hat SCHREIBER an dem Institut der Serumgesellschaft in Landsberg a. d. Warthe ein Serum zur Bekämpfung der Geflügelcholera angekündigt, welches von Tieren, die gegen Schweineseuche immunisiert wurden, stammt und unter dem Namen Septicidin verkauft wird. Der betreffenden Anpreisungsschrift ist eine Reihe Gutachten beigefügt, wonach die praktischen Erfolge günstig gewesen sein sollen; nach einer von PAULI (1902) gebrachten Notiz hatte indes das Septicidin und das JESSsche Serum keinen praktischen Erfolg.

Mit beiden Fabrikaten hat WILLERDING Probeversuche an Tauben gemacht (1902) und konstatiert, dass durch die in der Gebrauchsanweisung vorgeschriebene Dosis (0,5—1 ccm) keine Schutzwirkung gegen eine am nächsten oder zweiten Tag vorgenommene Impfung mit 1 Oese vir. Kultur zu erzielen war.

Weiterhin haben BRAUN & KLETT in allgemein gehaltener vorläufiger Mitteilung (1900) angekündigt, dass sie sich mit Herstellung eines Mittels gegen die Schweineseuche und zugleich gegen die Hühnercholera beschäftigten; beide Autoren erwähnen nur, dass ihr Serumpräparat bei Impfung von 0,01—0,02 ccm Hühner gegen die tödliche Wirkung einer Applikation virulenten Materials (mittelst Lanzettstich oder mittelgroße Oese Kultur subkutan) geschützt habe, bringen aber keine Einzelheiten.

Wie schwierig die Gewinnung eines passenden Serums gegen die Geflügelseptikämie zu sein schien, geht auch daraus hervor, dass LIGNIÈRES am Schlusse seines Werkes über die hämorrhagischen Septikämieen (1900) zwar die Möglichkeit der Serumbehandlung und der Fabrikation eines polyvalenten Serums bejaht aber mit dem Zusatze »mais jusqu'ici nous sommes encore assez loin d'avoir obtenu un sérum d'une grande activité« und in einer neuen Publikation wieder die alte PASTEURsche Methode der Schutzimpfung mit abgeschwächten Kulturen empfahl.

Auch LECLAINCHE-NOCARD haben in der neuesten Auflage ihres Lehrbuches über Tierseuchen (1903) über eigene Experimente nur die Bemerkung, »LECLAINCHE obtient des résultats constants, mais incomplets,

avec le sérum de lapins fortement immunisés; les injections préventives du sérum procurent une survie de vingt-quatre heures chez la souris, d'un à huit jours chez le lapin«.

In der Fortsetzung der oben citierten Versuche habe ich namentlich an Kaninchen experimentiert (1902/3) und bin zu Resultaten gekommen, welche zeigen, dass sich bei diesen Nagern doch eine dauernde hohe Immunität und ein wirksames Serum gegen Geflügelcholera erzielen lässt; ich besitze mehrere Kaninchen, welche schon über ein Jahr (eins seit 2 Jahren) derart immun sind, dass sie die Wundimpfung mit virulentestem Blute fast reaktionslos ertragen, während nicht vorgeimpfte Kaninchen prompt in 6—12 Stunden durch gleiche Impfung mit minimalster Dosis des betr. Blutes sterben. Die Immunität wurde in der Art erreicht, dass die Kaninchen zuerst mit Immunserum von Hühnern, Pferden u. s. w. geimpft wurden (1—10 ccm) und dann ein bis drei Tage später am Ohr mit Kultur oder bakterienhaltigem Blute (nur in eine kleine Schnittwunde). Ein Teil der Kaninchen bekommt hiervon starke Phlegmone des Ohres und geht allenfalls zu Grunde; impft man nun mit dem bakterienhaltigen Safte aus einem solchen geschwollenen quer abgeschnittenen Ohr andere mit Serum vorbehandelte Kaninchen, so überstehen sie weit leichter die Infektion, als wenn man sie gleich mit virulentem Blute impfen würde. Der aus dem Ohr gestreifte Saft enthält die Bakterien sparsamer oder in bereits etwas abgeschwächtem Zustande; nicht mit Serum vorbehandelte Kaninchen gehen indes bei Impfung mit Ohrsaft ebensorasch zu Grunde wie bei Blutimpfung. Die Kaninchen, welche solche erstmalige Kontrollimpfung überstanden haben, können immer noch bei einer zweiten oder dritten, nach 1 oder 4 Wochen unternommenen Nachimpfung erliegen, besonders wenn man statt auf eine kutane Ritzwunde subkutan mit Spritze impft. Diejenigen Kaninchen aber, welche ein paar Nachimpfungen überstanden haben, halten später kräftige subkutane Injektionen (1—2 ccm eines Gemisches von Kultur und Blut) aus; sie bekommen regelmäßig davon Abszesse, die nach Spaltung langsam ausheilen (der Abszesseiter enthält wochenlang nur Hühnercholerabakterien und zwar in virulentem Zustande). Solche Kaninchen liefern ein Serum, welches in der Dosis von $^1/_2$—3 ccm Kaninchen und Mäuse gegen kutane und Hauttascheninfektion zu schützen vermag; anfangs verlieh dieses Serum Hühnern und Tauben keine Immunität, in letzter Zeit sind mir diesbezügliche Versuche aber teilweise positiv ausgefallen.

Die auf dem Wege der kutanen und subkutanen Impfung gelungene Immunisierung der Kaninchen brachte mich auf den Gedanken, dass auch hier ähnlich wie bei Diphtherieimmunisierung die Produktion der Antikörper im Unterhautzellgewebe, bezw. den Lymphdrüsen erfolge, und ich begann daher von neuem den Versuch am Pferde, mit dem Ergebnis, dass in der That durch subkutane wiederholte Impfungen ein sehr wirksames Immunserum von diesem Tiere sich erlangen ließ. Während bei subkutaner Applikation von virulentem Blut meist Abszesse (frei von gewöhnlichen Eitererregern) zu entstehen pflegen, verursacht die Verimpfung von Reinkulturen des B. avisepticus nur mehr oder weniger starke lokale Oedeme und reagiert das Pferd hierbei je nach seiner individuellen Disposition manchmal nur mit geringem Fieber. Ich besitze ein Pferd, welches nach Vorbehandlung mit Kaninchenimmunserum schon im Laufe eines Monates derart hochimmunisiert wurde, dass sein Blutserum in der Dosis von 2—5 ccm Kaninchen,

Enten, Hühner und sogar Tauben gegen eine die Kontrolltiere prompt in 6—12 Stunden tötende kutane und subkutane Impfung mit virulentem Blute zu schützen vermochte.

Das Pferd hatte in 4—8tägigen Zwischenzeiten ansteigend $^1/_2$—10 ccm virulente Bouillonkulturen und Agarkulturaufschwemmungen erhalten.

Die Kontrollimpfung verursachte bei den Kaninchen nicht einmal eine Ohrschwellung, bei den Vögeln eine geringe oder stärkere örtliche Anschwellung, wie sie bei Pasteurs Vaccins entsteht. Der Schutz der Serumimpfung war bei Kaninchen, Enten und Hühnern sofort gegeben, so dass die unmittelbar hernach folgende Kontrollimpfung keinen tödlichen Ausgang brachte; bei Tauben und einzelnen Kaninchen verursachte die sofortige Kontrollimpfung gelegentlich noch tödliche Erkrankung, wenn aber die Kontrollimpfung erst einen Tag nach der Seruminjektion vorgenommen wurde, war sie unschädlich.

Es dürfte hiernach zweifellos sein, dass bei Ausbruch der Geflügelcholera eine schleunige Schutzimpfung des Bestandes mit genanntem Serum (welches sich karbolisiert oder getrocknet vorrätig halten lässt) praktisch verwendbar und nützlich ist*). Ueber die Dauer der passiven Immunität, die Notwendigkeit oder Zulässigkeit einer Nachimpfung mit lebendem Virus, welches gleich von den ersten Todesfällen als Blutmaterial bei der Hand ist, werden weitere Experimente angestellt.

Die Wirkung des Serums allein tritt besonders gegenüber Fütterungsinfektion, also dem natürlichen Modus der Uebertragung hervor. Daher dürfte ebenso eine in wertvollen Kaninchenzuchten ausgebrochene Kaninchenseptikämie, wofern sie durch das Hühnercholeravirus bedingt ist, mittelst Serum zu kupieren sein (auch gegenüber der Uebertragung durch die Stiche der Kaninchenflöhe, die allem Anschein nach die Rolle von Zwischenträgern spielen).

Vererbung der Immunität.

Eine Reihe von Versuchen habe ich der Frage gewidmet, ob die von künstlich immunisierten Häsinnen geborenen Jungen ebenfalls Immunität ererbt haben.

Bei den ersten Proben erwiesen sich die 4—6 Wochen alten und so lange gesäugten Jungen nicht gegen die kutane Wundinfektion, wohl aber gegen Fütterungsinfektion resistent (das Kontrollkaninchen erlag derselben). Von solchen Kaninchenmüttern, welche erst 2 bis 4mal nachgeimpft und mittelmäßig immun waren, geborene Junge starben bei Wundinfektion teils schon am nächsten Tage, teils erst nach mehrtägigem Kranksein, nur einzelne blieben am Leben.

Von der ältesten Immunhäsin, welche seit $1^3/_4$ Jahren (seit 25. Januar 1902) sehr häufig, fast jeden Monat (mit Ausnahme der zwei letzten) nachgeimpft worden war, am 26. September 1903 geborene fünf Junge blieben ganz gesund, als sie am 11. Oktober 1903 mittelst zweier Schnittwunden und virulentem Blute am Ohre geimpft wurden (Kontrollkaninchen mit einer Schnittwunde bedacht starb nach 12 Stunden). Ob in diesem Falle perfekter angeborener Immunität die Vererbung durch Säugung allein oder durch Vermittelung der Placentar-

*) Als bequeme Applikationsstelle bei Vögeln ist, wie von Jess empfohlen, die lockere Hautregion des Halses zwischen den Schultern im Uebergang zum Rücken zu wählen.

ernährung bezw. Uterinmilch zustande kam, ließ sich nicht entscheiden (das Vatertier dieses Wurfes war nicht immunisiert); Milch lässt sich schwer in zu Impfungen genügender Quantität den Häsinnen entnehmen und beim Versuche, die Jungen auszutauschen, nahmen die Häsinnen fremde Junge nicht an. Anfänglich schien es, als ob der Wurf nur dann immun wurde, wenn die Häsin während der Trächtigkeit mit Virus geimpft wird, also die Bakterien im Blute kreisen oder noch in Abszessen des mütterlichen Leibes vorliegen. Die genannte Häsin war aber schon zwei Monate vor der Begattung und während der ganzen Trächtigkeit nicht nachgeimpft und trug keinen Abszess an sich; die Immunität der Jungen kann also kaum durch Zirkulieren des Contagiums im mütterlichen Blute hervorgerufen sein. Die Bakterien der Hühnercholera gehen zwar jeweils auf den Fötus über (Marchiafava & Celli, Katz, Barthélemy), bei immunisierten Häsinnen, welche zu verschiedenen Zeiten der Trächtigkeit geimpft wurden, trat indes nie Abortus ein, sondern wurden lebende gesunde Junge von ihnen gesetzt.

Versuche, ob mit Galle geflügelcholerakranker Hühner oder mit getrocknetem Virus eine Schutzimpfung möglich sei, sind negativ ausgefallen.

Litteratur.

Braun & Klett, Deutsche tierärztl. Woch., 1900, Nr. 40.
Cagny, Recueil de méd. vétér., 1885, p. 130.
Foà & Bonome, Ztschr. f. Hyg., Bd. 5, 3. Heft, 1889, S. 423.
Hess, Schweizer Archiv f. Tierh., 1886, Bd. 28, 3. Heft.
Jensen, C. O., Monatsh. f. prakt. Tierh., Bd. 2, 1891, S. 8.
Jess, Berl. tierärztl. Woch., 1900, S. 182; 1901, Nr. 42.
Katz, Proceedings of the Linnean Society of New South Wales, 26. June 1889.
Kitt, Deutsche Ztschr. f. Tiermed., Bd. 13; Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Stuttgart, F. Enkes Verlag, 1892, Bd. 3, 1893/94, Bd. 4 und 5; Festschr. f. Obermed. Bollinger, »Beiträge z. pathol. Anat.« (Versuch über Blutimmunisierung), Wiesbaden 1903.
Kitt & J. Mayr, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 8, 1897.
Leclainche-Nocard, Les maladies microbiennes des animaux. Paris, 3. édit., 1903, p. 24.
Lignières, Contrib. à l'étude des septicémies hémorrh. Buenos Aires, 1900, p. 212; Recueil de méd. vétér., 1902, p. 444.
Löffler, Mitt. d. Kais. Reichsgesundh.-Amts, 1881, Bd. 1, S. 137.
Niebel & Hoffmann, Deutsche tierärztl. Woch., 1900.
Pasteur, Compt. rend., 1880, p. 239, 315, 673, 952, 1030; Recueil de méd. vétér., 1880, p. 125, 419, 422, 1062.
Pauli, Berl. tierärztl. Woch., 1902, Nr. 40, S. 606.
Salmon, Report of the commiss. of agricult. 1881 and 1882, Washington.
Schreiber, Prospekt, ausgeg. v. d. Serum-Gesellsch., Berlin NW, Friedrichstr. 138 u. zu Landsberg a. Warthe; Berl. tierärztl. Woch., 1899.
Toussaint, Compt. rend., 1879; 1880, p. 711; 1881, p. 301.
Voges, Ztschr. f. Hyg., 1896, Bd. 23, S. 253.
Willerding, Deutsche tierärztl. Woch., 1902, Nr. 50.

XXI.

Immunität und Schutzimpfung bei Septicaemia haemorrhagica (pluriformis).

Von

Prof. Dr. Th. Kitt

in München.

Die von Hueppe und mir, sowie von C. O. Jensen, Galtier, Perroncito, Voges u. a. nachgewiesenen verwandtschaftlichen Beziehungen der Geflügelcholera, Schweineseuche, Wild- und Rinderseuche, Kälberseptikämie u. s. w. gaben Grund zur Vermutung, es stünden sich die Infektionserreger genannter Krankheiten so nahe, dass sie, ihre Stoffwechselprodukte und die in der Reaktion des durchseuchenden Tierkörpers entstehenden Immunstoffe nicht bloß für die einzelne, sondern auch für die anderen Krankheitsformen wechselseitig Immunität geben könnten. Schon 1897 habe ich in gemeinschaftlicher Arbeit mit J. Mayr solche Ideen über die Möglichkeit einer universellen präventiven Behandlung für die Gruppe der Septicaemia haemorrhagica s. pluriformis Ausdruck verliehen und Experimente publiziert, welche darlegten, dass mit dem Serum von Pferden, die mit Hühnercholeravirus behandelt worden waren, Kaninchen und Mäuse sowohl gegen Hühnercholera- wie gegen Schweineseucheinfektion resistent gemacht werden können, und dass solches Serum ambovalent lebensrettende Wirkung zu äußern vermag*).

Unter dem Eindrucke der negativen Versuchsergebnisse von Voges und bei dem Umstande, dass unsere ersten Orientierungsversuche mit einem nur mittelgradig wirksamen Serum angestellt waren, glaubten wir vorsichtigerweise die erlangten Immunitätszustände zunächst mehr als temporäre Resistenzsteigerungen auffassen zu müssen und die Frage der praktischen Verwendbarkeit einer Serumtherapie und Umwandlung der zeitlich begrenzten passiven Immunisierung in eine durch Nachimpfung zu erzeugende solide, dauerhafte, aktive Immunität der Fortsetzung bez. Experimente anheimzustellen.

Es kam zur Beurteilung der störenden Fehlergebnisse namentlich in Betracht, dass, wie Pasteur gelehrt hat, das Hühnercholeravirus den

---

*) Ein Versuch wurde beim Schweine gemacht und lehrte, dass Hühnercholeraserum (vom Pferde auch gegen Schweineseuche intraperitoneale Impfung Resistenz zu geben vermag.

Tierkörper überhaupt nicht nach nur einmaliger Durchseuchung perfekt immunisiert, sondern dass es hier einer zwei- und dreimaligen Durchseuchung bedarf, bis der Körper so hinreichend immunisiert ist, dass er einen hochvirulenten Ansteckungsstoff zu ertragen vermag; immerhin gaben die positiven Versuchsresultate (nämlich die in einigen Fällen nach einmaliger Serumimpfung zustande gekommene Widerstandsfähigkeit gegen hochvirulente Stämme und gegen wiederholte spätere Infektion), Aussicht, dass auf dem angedeuteten Wege das Ziel einer praktischen Schutzimpfung wohl erreichbar sei.

Zwei Jahre nachdem wir unsere Vorversuche veröffentlicht hatten, brachte Schreiber neben einer Mitteilung über ein gegen Schweineseuche und Schweinepest angekündigtes Serum die Notiz, dass das Serum von Tieren, welche gegen Schweineseuche immunisiert sind, auch gegen Hühnercholera dienlich sei, aber umgekehrt ein Hühnercholeraserum nur ungenügende Schutzkraft gegen Schweineseuche habe; Angaben über die Gewinnungsmethode sind dabei nicht gemacht worden.

Das erwähnte Serum schützt, wie Schreiber äußerte, Tauben schon in der Dosis von 0,5 gegen tödliche Kulturimpfung, war also sehr reich an Immunkörpern. Einige Zeit später teilte der Autor mit, dass er sich damit beschäftigte, von Schafen, Rindern und Pferden das Serum zu fabrizieren und selbiges einen hohen Titer erlangt habe, nämlich in der Dosis von 0,01 Mäuse gegen Schweineseuche zu schützen vermochte; als ein Uebelstand zeigte sich indes, dass das Schutzserum nur in frischem Zustande brauchbar sich erwies und schon nach einigen Tagen seine Wirksamkeit verlor.

In der Fortsetzung seiner Arbeiten (1902, S. 122) giebt Schreiber über die Herstellungsweise des Septicidins an, dass es ein polyvalentes Serum sei, zu dessen Gewinnung verschiedene Tierarten und eine große Anzahl der verschiedensten hochvirulentesten Stämme des Bac. suisepticus, avisepticus und suipestifer genommen werden. Ungleichheiten der Wirkung erklären sich, wie auch Jess bereits vermutet und angegeben hatte, damit, dass die einzelnen Sera bezw. Tierkörper nicht gleichzeitig das nötige Quantum von Komplementen besitzen.

Um diesem Mangel auszugleichen mischt Schreiber die Immunsera verschiedener Tiere, z. B. des Pferdes und Hundes, und glaubt dadurch das Serum aktiver zu gestalten.

In einer groß angelegten Serie von Experimenten bearbeitete (1897 bis 1900) Lignières die Frage der Zusammengehörigkeit aller durch die bipolar färbbaren nicht nach Gram tingiblen ovoïden Bakterien bedingten Infektionen und deren Prophylaxis. Unter dem Namen Pasteurellose diese Krankheiten zusammenfassend kam Lignières zu denselben Gesichtspunkten, welche Hueppe und ich (1889, 1893) geäußert hatten, nahm aber noch eine weitere Anzahl einheimischer und tropischer Krankheiten in die Gruppe der Septicaemia haemorrh. pluriformis auf (Hundestaupe, Hundetyphus, Influenza und Brustseuche der Pferde, Pneumoenteritis der Schafe, genannt lombriz u. s. w.).

Ueber die Möglichkeit einer Schutzimpfung äußerte sich Lignières 1900 ganz im allgemeinen, dass er mit den vom Pferd, Rind, Schaf und Geflügel abgezüchteten Mikrobenstämmen der genannten Gruppe präventive speizfische Sera erlangt habe, aber noch weit davon entfernt sei, ein Serum von größerer Wirksamkeit zu besitzen, und dies ziemlich diffizil scheine, da allerhand Zwischenfälle und Ungleichheiten sich

einzustellen pflegen (l. c. p. 212). Lignières hatte also offenbar ähnliche inkonstante Resultate zu verzeichnen, wie Mayr und ich 1897, und es schien ihm zweckmäßiger noch mit abgeschwächten Bakterien Vaccinationsversuche durchzuführen.

Laut einer 1902 publizierten Mitteilung kam Lignières auf die Idee einen polyvalenten Kulturimpfstoff in der Art herzustellen, dass er mehrjährige, alle 2 Tage umgezüchtete (ca. 500mal) Agarkulturen der verschiedenen Stämme (6 Sorten) auswählt, diese in flacher nur 1—2 cm niedriger Bouillonschicht (Erlenmeyer-Kölbchen) umzüchtet und, indem er sie beim Temperaturmaximum von 42—43° C 5 Tage und 2 Tage hält, so abschwächt, dass sie einen schwachen I. Vaccin und stärkeren II. Vaccin geben; die sechserlei Kulturen werden dann gemischt und schützt solche Mischung gegen alle in genannte Gruppe gehörigen Infektionen bei subkutaner oder intraperitonealer Impfung. Die zweite Impfung (II. Vaccin) wird 10—14 Tage nach der ersten gemacht und sollen keinerlei Gefahren, d. h. Impfzufälle dabei zu befürchten sein, da infolge der mehrjährigen saprophytischen Kultur und der Abschwächung durch Luftzutritt und höhere Wärme eine Rückkehr zur ursprünglichen Virulenz kaum vorkomme. Der Schutz dauert ungefähr 1 Jahr und wurden nach Lignières' Angaben mit solchen Vaccins mehr als 70000 Schafe gegen die in Argentinien herrschende septikämische Schafseuche (lombriz genannt) zu immunisieren gesucht.

In weiteren Publikationen (1902 und 1903*) berichteten sodann Lignières & Spitz auch über die Gewinnung polyvalenten Serums gegen die erwähnten verschiedenen Septikämieformen bezw. Pasteurellosen.

In Erwägung der großen Empfindlichkeit, welche das Pferd gegen die Bakterien der hämorrhagischen Septikämie zeigt, gingen beide Forscher so vor, dass sie mit kleinen Dosen und in subkutaner Injektion zuerst die oben genannten stark abgeschwächten Kulturgemische (höchstens 5—20 cm) applizierten und erst, wenn das Pferd diese gut toleriert, intravenöse Impfungen zur Steigerung der Immunität anwandten.

Nach jeder Impfung tritt eine lebhafte Reaktion ein, Fieber, reichlicher Schweißausbruch, profuse Diarrhöe, erhöhte Pulsfrequenz, Dyspnöe und örtliche Anschwellungen; in 2—3 Tagen ist gewöhnlich wieder der normale Zustand gegeben.

Das also präparierte Pferd liefert nun ein Serum, welches mehr oder weniger gegen alle Pasteurellosen Schutz gewährt. Indes betont Lignières, dass ein Serum immer kräftiger, prägnanter gegen diejenige Infektion Schutz giebt, mit deren Erreger es hergestellt wurde, also ein mit der Pasteurellose der Schafe (lombriz) hyperimmunisiertes Pferd auch ein gegen diese Seuche intensiver wirksames Serum giebt, als beispielsweise ein mit dem Bac. suisepticus traktiertes Immunpferd. Es verdienen sonach die monovalenten Sera je nach Umständen den Vorzug. Lignières hat die Schutz- und auch Heilwirkung bezüglicher Sera insbesondere gegen die von ihm als Pasteurellose aufgefasste Influenza und Brustseuche der Pferde (von den französischen For-

*) Die betr. Druckschriften und Versuche sind mir bei Abfassung und Drucklegung des Kapitels über Geflügelcholera unbekannt gewesen, weshalb dort nur das eine Referat über polyv. Kulturimpfstoff citiert ist

schern als infection typhique bezeichnet*) und die maladie des chiens, das ist die Hundestaupe und den Hundetyphus, zu erproben gesucht (l. c. S. 612). Mit einer endovenösen Injektion von 40—60 ccm soll es gelingen, rasch die fieberhafte Erkrankung zu beheben und bei Hunden soll eine Dosis von 5—10 ccm intravenös, von 15—30^c subkutan sogar die pneumonische Form der Hundestaupe kupieren, indes nur bei rechtzeitiger Anwendung und wenn sekundäre oder Mischinfektionen (Drusestreptokokken bei Pferden, Coliinfektion bei Hunden) fehlen.

Es bedürfen diese Angaben, wie auch die Fragen der Aetiologie letztgenannter Krankheiten weiterer Studien, und liegen die Verhältnisse doch etwas komplizierter; denn die Arbeiten von Ostertag und Wassermann haben gelehrt, dass ein monovalentes Serum nicht einmal gegen alle Stämme derselben Bakterienart schützt, sondern nur gegen den einen Stamm, mit dem es erzeugt wurde, und dass es schon gegen die Varietäten bezw. Stämme einer Species eines polyvalenten Serums bedarf (näheres in dem Kapitel Schweineseuche und Schweinepest von E. Joest). Ferner traten bei meinen Experimenten über Hühnercholeraserum derartige, auf die verschiedenen Tierkörper (Kaninchen, Hühner, Tauben, Enten) ungleich wirkende Eigenschaften des Serums zu Gesicht, dass die Bedingungen, nach welchen konstante immunisierende Impfeffekte zu erwarten sind, erst weiterer Erforschung anheimzustellen sind.

Litteratur.

Jensen, C. O., Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1891, S. 8.
Kitt, Bakterienkunde f. Tierärzte, Wien, Moritz Perles, I—IV. Aufl. 1889, S. 164, 233; 1893; 1899; 1903.
Kitt & J. Mayr, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1897, Bd. 8.
Lignières, Contr. à l'étude des septic. haemorrh. Buenos Aires 1900. Revue vétér. (Toulouse), 1902, Nr. 7, p. 448.
Lignières & Spitz, Revue vétér. (Toulouse), 1902, Nr. 9, p. 610; 1903, ref. in d. Fortschr. d. Vet.-Hygiene, Oktoberheft.
Schreiber, Berl. tierärztl. Woch., 1899, Nr. 10, S. 119 u. 349; 1902, S. 122.

*) In Deutschland versteht man unter Pferdetyphus das Petechialfieber = Morbus maculosus.

XXII.

Immunität bei Tetanus.

Von

Prof. Dr. v. Lingelsheim

in Beuthen (Oberschlesien).



I. Angeborene Immunität.

Zu der weiten Verbreitung der Tetanusbazillen in unserer Umgebung steht die verhältnismäßige Seltenheit der Krankheit in einem zunächst auffälligen Gegensatz. Derselbe erklärt sich, wie schon an anderer Stelle ausgeführt wurde, aus biologischen Eigenschaften des Bacillus, vor allem seiner geringen Fähigkeit, sich im tierischen Gewebe vermehren zu können. Der Tetanusbacillus ist kein Parasit wie etwa die Eiterkokken, er wird erst zu einem solchen, wenn ihm die Gunst der Umstände entgegenkommt. Als Momente, die seine Entwicklung begünstigen, kennen wir die Mitarbeit anderer saprophytischer Bakterien, das Zurückbleiben reizender Fremdkörper in den Wunden, namentlich solchen von unregelmäßig buchtiger Beschaffenheit, schwächende Einflüsse allgemeiner Art, erschöpfende Blutverluste, Erkältungen u. s. w. u. s. w. Bei dieser geringen parasitären Fähigkeit würden die Tetanusbazillen niemals in den Ruf gefürchteter Eindringlinge gekommen sein, wenn ihnen nicht die außerordentliche Giftigkeit ihrer Produkte gestattete, auch bei bescheidener Vermehrung schon krankmachende Wirkungen zu entfalten. Die Giftwirkung beherrscht beim Tetanus völlig die Situation, die Infektion mit dem lebenden Erreger ist nur insoweit von Bedeutung, als sie unter natürlichen Verhältnissen die Voraussetzung für jene ist.

Auch die verschiedenen Tierarten, wenigstens die Säugetiere, zeigen dem lebenden Erreger gegenüber kein anderes Verhalten als der Mensch. Es ist nicht bekannt, dass der Bacillus bei dem Pferde, das noch am häufigsten von allen Lebewesen von der Krankheit betroffen wird, besonders gute Existenzbedingungen fände, bessere als etwa bei Hund oder Kaninchen, die spontan fast nie von Infektionen betroffen werden. Wenn gleichwohl so erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit der Erkrankung bei den verschiedenen Tierarten bestehen, so kann der Grund nur in einer sehr verschiedenen Empfindlichkeit für das Gift beruhen. In der That sehen wir spontan nur die Arten an Tetanus erkranken, die, wie das Pferd, mit einer maximalen Empfindlichkeit für das Gift ausgestattet sind.

In der Empfindlichkeit gegenüber dem Tetanusgifte wird das Pferd wohl nur von dem Menschen noch erreicht, vielleicht sogar noch über-

troffen. Alle anderen bisher untersuchten Säuger, insbesondere auch unsere Haustiere, verhalten sich wesentlich widerstandsfähiger, was sich ohne weiteres beim Vergleich der auf die Einheit des Körpergewichts berechneten tödlichen Minimaldosen ergiebt. Sei die tödliche Minimaldosis für ein Gramm Pferd = 1, so beträgt sie für ein Gramm Meerschwein 6, Maus 12, Ziege 24, Hund ca. 500, Kaninchen 1800, Katze ca. 6000. Noch viel unempfindlicher als die zuletzt aufgeführten Tiere erwiesen sich die Vögel. Bei der Gans muss auf die Einheit des Körpergewichts berechnet das 12000fache, bei der Taube das 48000fache, beim Huhn gar das 360000fache der Dosis fürs Pferd appliziert werden, wenn eine tödliche Wirkung erzielt werden soll.

Von den übrigen Wirbeltieren zeigen noch einzelne Arten eine allerdings geringfügige Giftempfindlichkeit. Der Frosch verträgt bei niederer Temperatur sehr erhebliche Giftmengen, bei 37° gehalten nähert er sich jedoch der Empfindlichkeit der Säuger. Die untersuchten Reptilien (Alligatoren) erkrankten in den Metschnikoffschen[1] Versuchen zwar nicht auf Gifteinfuhr, zeigten aber insofern eine Reaktion auf dieselbe, als sie das Gift langsam banden und Antitoxin bildeten. Schildkröten waren auch hierzu nicht imstande. Durchgängig und vollständig immun scheinen nach den bisherigen Mitteilungen die Avertebraten zu sein.

Außer der Art scheint auch das Alter einen Einfluss auf die Giftempfindlichkeit auszuüben, wenigstens giebt v. Behring[13] an, dass junge Kaninchen pro Gramm Körpergewicht schon durch $^1/_4$ der für alte Tiere notwendigen Giftmengen getötet werden könnten.

Die Ursache für die geringe oder fehlende Empfindlichkeit mancher Tierarten gegenüber dem Tetanusgift harrt noch ihrer völligen Aufklärung. Jedenfalls beruht sie nicht etwa, wie bei den künstlich immunisierten Tieren, auf einer giftzerstörenden oder giftbindenden Eigenschaft des Blutes (Vaillard[25]). Wir sehen im Gegenteil, dass sich das Gift in dem Kreislaufe immuner Tiere (Hühner, Schildkröten) ziemlich lange, jedenfalls über mehrere Tage, unverändert konservieren kann. Da dasselbe ausschließlich durch Alteration der Ganglien des Zentralnervensystems wirkt, so ist anzunehmen, dass diese bei den immunen Tieren wenigstens intra vitam überhaupt kein Gift binden können oder aber, wie manche wollen, gegen die »toxophore« Gruppe des Giftes widerstandsfähig sind. Abgesehen von der geringeren Empfindlichkeit der Ganglien spielen aber bei der natürlichen Immunität noch andere Momente mit, deren wichtigstes in der peripherischen Giftbindung gesehen werden muss. Das Gift kann offenbar in nicht unerheblichen Mengen auch durch die nicht nervösen Organe gebunden und somit abgefangen werden, bevor es zum Zentralnervensystem gelangt. In der Kaninchenlunge speziell will v. Behring einen solchen giftbindenden Stoff gefunden haben, den er als Tetanotoxinase bezeichnet. Aber auch sonst liegen genügend Anzeichen vor, die die peripherische Giftbindung als ein wirksames Schutzmittel des Zentralnervensystems erscheinen lassen.

II. Die Immunisierung.

Die ersten Angaben über die gelungene Immunisierung von Tieren gegen das Tetanusgift sind in einer Arbeit von v. Behring & Kitasato[2] aus dem Ende des Jahres 1890 enthalten. Wir erfahren hier, dass

sich Kaninchen in solcher Weise mit Tetanusgift vorbehandeln lassen, dass sie nicht nur gegen die Infektion mit dem lebenden Krankheitserreger, sondern auch gegen die 20fache tödliche Dosis seiner Giftstoffe geschützt sind, ferner dass diese erhöhte Widerstandsfähigkeit auf einer giftzerstörenden Eigenschaft des zellfreien Blutserums beruht. Durch Uebertragung desselben auf andere Tiere gelang es, auch diese gegen das Gift unempfindlich zu machen. Ebenso wurde das Gift wirkungslos, wenn es in vitro mit dem Serum gemischt wurde. Kurz alle die wichtigen Thatsachen, die den Ausgangspunkt der Serumtherapie darstellen, finden wir in jener historisch bedeutsamen Arbeit schon in präziser Form aufgeführt. Seitdem hat die Immunität gegen das Tetanusgift, wenn sie auch späterhin in praktischer Beziehung namentlich durch die Diphtherieimmunität in den Hintergrund gedrängt wurde, nicht aufgehört, die Wissenschaft zu beschäftigen und sich in mehr als einer Richtung als eine unerschöpfliche Fundgrube wichtiger Beobachtungen erwiesen.

Die guten Immunisierungsresultate, die v. Behring von vornherein bei Kaninchen und bald darauf auch bei Pferden erzielte, beruhten vorwiegend darauf, dass er sich mit Hilfe des Jodtrichlorids sehr geeignete abgeschwächte Gifte zu verschaffen wusste. Er begann ([3, 4]) die Behandlung (bei Pferden) mit Injektion von mehreren Kubikcentimetern Bouillonkultur, die einen JCl_3 Zusatz von 0,25 % erhalten hatten. Bei den folgenden Injektionen wurde dann mit dem JCl_3-Zusatz heruntergegangen, auf 0,2 %, 0,15 % u. s. w., bis nach Verlauf von 6—8 Wochen auch das unveränderte Gift, ohne Krankheitserscheinungen zu verursachen, eingeführt werden konnte.

Nachdem die Möglichkeit der Immunisierung gegen Tetanus einmal erwiesen war, mehrten sich bald die Mitteilungen aus den Laboratorien über positive Resultate. Tizzoni und Cattani, die verdienten italienischen Tetanusforscher, schlugen bei ihren ersten Versuchen den umgekehrten Weg wie v. Behring ein, indem sie das Gift unverändert ließen, für die Behandlung aber widerständsfähigere Tiere (Tauben) wählten. Die französischen Methoden näherten sich wieder mehr dem Behringschen Verfahren. Vaillard[34] immunisierte Kaninchen durch intravenöse Injektion erhitzter (auf 55—60°) Gifte, ferner auch so, dass er kleinste Mengen lebender Kultur mit Milchsäure unter die Subcutis brachte. Später wurde im Pasteurschen Institute von Roux & Martin vorwiegend das mit Lugolscher Lösung (1 : 500) abgeschwächte Gift benutzt. Babes und Pawlowsky empfahlen zuerst Gift-Antitoxingemische, die zunächst einen kleinen, bei den folgenden Injektionen immer größer zu bemessenden Giftüberschuss enthalten sollten. Auch v. Behring verwendet dies Verfahren jetzt vielfach zur Immunisierung von größeren Tieren und zwar beginnt er mit konzentrierten Gemischen, deren Giftüberschuss kleinere Laboratoriumstiere noch eben krank macht.

Haben sich somit auch verschiedene Wege für die Abschwächung der Impfstoffe als gangbar erwiesen, so hat doch anderseits die Erfahrung gezeigt, dass nicht alle sogenannten abgeschwächten Gifte für die Immunisierung gleich geeignet sind. Es scheint hierbei vielmehr auf das Vorhandensein ganz bestimmter Eigenschaften anzukommen, deren genauere Feststellung in dem v. Behringschen Institute Gegenstand langer und mühevoller Studien gewesen ist. Schon Knorr[18] hat darauf aufmerksam gemacht, dass die leicht zu immunisierenden, weniger empfindlichen Tiere eine große Empfindlichkeitsbreite gegenüber

dem Gifte besitzen, d. h. schon durch sehr kleine Bruchteile der tödlichen Dosis krank gemacht werden. Während ein Pferd häufig erst auf die Hälfte der tödlichen Dosis deutlich reagiert, zeigt ein Huhn schon auf $^1/_{10}$—$^1/_{15}$ seiner tödlichen Dosis tetanische Erscheinungen. Was die Empfindlichkeitsbreite bezogen auf die Tierart ist, das stellt der Differenzwert für das Gift dar. Der Differenzwert eines Giftes ist der Abstand zwischen der eben krankmachenden und der tödlichen Dosis; der Differenzwert ist ein hoher, wenn schon kleine Bruchteile der tödlichen Dosis krankmachend wirken. Es hat sich nun gezeigt, dass diejenigen Gifte (Toluolgifte, Giftantitoxingemische mit unausgeglichenem Giftreste) am besten immunisieren, welche den höchsten Differenzwert aufweisen. Außerdem scheint auch die Verlängerung der Inkubation bei den abgeschwächten Giften eine Rolle zu spielen (Jodtrichloridgifte). Die Inkubation wird, wie wir jetzt wissen, in der Hauptsache bedingt durch die Wanderung des Giftes in peripherischen Nerven zum Zentralnervensystem. Ein Gift mit langer Inkubation muss also vom Nerven nur schwer geleitet oder schwer von ihm aufgenommen werden. Das hat aber ein längeres Verbleiben an der Peripherie zur Folge, ein Umstand, der, wie wir weiter unten noch sehen werden, für die Immunisierung nicht gleichgiltig sein kann.

Die Immunisierung verleiht dem Tiere die Fähigkeit, Giftmengen ohne Krankheitserscheinungen zu vertragen, die nicht behandelte Tiere krank machen oder töten. Diese Fähigkeit beruht, wie v. Behring nachwies, ausschließlich auf dem Vorhandensein eines giftneutralisierenden Stoffes, des Antitoxins, im Blut und in den Gewebsflüssigkeiten. Ohne diesen Stoff würde das behandelte Tier nicht widerstandsfähiger, sondern empfindlicher sein als ein unbehandeltes. Im Laufe der Immunisierung kommt es fast ausnahmslos zu einer Gewebsüberempfindlichkeit, die zwar der Antitoxingehalt des Blutes mehr oder weniger verdeckt, die aber ohne weiteres zu Tage tritt, wenn die giftneutralisierende Fähigkeit des Blutes mit der Giftresistenz des Tieres in Vergleich gebracht wird. Ein immunisiertes Tier kann durch einen Bruchteil einer Giftdosis getötet werden, die durch 1 ccm seines Blutserums für andere Tiere völlig unschädlich gemacht wird ([5]). Ganz ähnliche Erfahrungen sind übrigens auch bei anderen Giftimmunisierungen (Diphtherie) gemacht.

Die Schwierigkeiten der Immunisierung sind bei den verschiedenen Tierarten sehr verschieden groß. Manche niederen Tiere (Alligator) bilden Antitoxin, ohne irgend welche Krankheitserscheinungen zu zeigen. Aehnlich verhalten sich auch die bis jetzt zu Versuchen herangezogenen Vögel: Hühner, Tauben, Gänse, die sämtlich erst nach großen Giftdosen tetanisch werden, auf kleinere aber nur mit Antitoxinproduktion reagieren. Bei den empfindlicheren Säugern bedarf es dagegen bei der Immunisierung vieler Geduld und Aufmerksamkeit. Erst wenn man durch Verwendung geeigneter abgeschwächter Gifte eine genügende Grundimmunität hergestellt hat, ist der Berg überwunden und Aussicht auf eine erfolgreiche Immunisierung gegeben. Von den kleineren Laboratoriumstieren kommt nur das Kaninchen in Frage. Bei Mäusen und Meerschweinchen sind bis jetzt alle Versuche einer aktiven Immunisierung gegen das Tetanusgift gescheitert.

Auch hinsichtlich des Grades der erreichbaren Immunität verhalten sich die verschiedenen Tierarten verschieden, wenigstens wenn als Maßstab der Antitoxingehalt des Blutes angenommen wird. Je empfindlicher

ein Tier von Haus aus ist, einen um so höheren Antitoxingehalt vermag es durch eine immunisierende Behandlung zu erlangen und umgekehrt. TIZZONI[24] berechnete, dass das Pferd auf $^1/_2$ ccm pro 1 kg Körpergewicht eingeführtes Gift 1000mal mehr Antitoxin bildete als der Hund auf 15 ccm, das Kaninchen auf 5 ccm. Der Antitoxingehalt entspricht also nicht der absoluten Immunität, sondern der Differenz zwischen der natürlichen und erworbenen Widerstandsfähigkeit.

Ueber die intimeren Vorgänge, die sich während einer immunisierenden Giftbehandlung im Tierkörper abspielen, über Wesen und Herkunft des Antitoxins, ist zwar schon ein reiches Beobachtungsmaterial zusammengetragen, eine befriedigende Lösung der schwebenden Fragen ist jedoch bis dahin nicht gefunden. Manche Thatsachen weisen auf das Zentralnervensystem als Bildungsstätte des Antitoxins hin. RANSOM[6] behandelte Tauben, ASAKAWA[40] Hühner mit großen Dosen Gift und fand dasselbe in allen Organen wieder mit Ausnahme des Zentralnervensystems. Als beweisender für die Giftbindung in diesen Organen gelten die Versuche von WASSERMANN & TAKAKI[44], aus denen hervorgeht, dass Tetanusgift, mit frischem, zerriebenem Meerschweingehirn vermischt, unschädlich wird. Auch das Gehirn von anderen Tieren (Kaninchen, Hühnern) wirkt, wie KNORR[17] nachwies, in ähnlicher Weise.

Die WASSERMANNschen Versuche, so unanfechtbar sie sich auch, was das Thatsächliche betrifft, gegenüber den Nachprüfungen erwiesen, haben eine sehr verschiedene Deutung erfahren. Nach WASSERMANN handelt es sich bei dem Vorgange um eine Bindung des Toxins an die giftempfindliche Substanz, die ja nach EHRLICHscher Auffassung in ihrer extracellulären Existenz das Antitoxin darstellt. Es würde sich also hier um eine Wirkung des cellulär gebundenen Antitoxins handeln. Gegen diese Deutung hat namentlich die französische Schule, an ihrer Spitze METSCHNIKOFF[45], weiter auch ROUX & BORREL[55], MARIE[17], Protest erhoben und den Vorgang damit erklärt, dass das Gift erst im Tierkörper und zwar durch die chemotaktisch angelockten Leukocyten unschädlich gemacht würde. Hiergegen sprechen allerdings die Versuche von DÖNITZ, welcher nachwies, dass nur die graue Gehirnsubstanz die angegebene Eigenschaft besitzt, nicht die weiße, und weiter, dass eingreifendere Prozeduren, die aber die chemotaktischen Eigenschaften unverändert lassen, wie Kochen, die Wirkung zerstören. Schwerer würde gegen die WASSERMANNsche Auffassung der BEHRINGsche[11, 13] Einwand wiegen, wonach sich der giftneutralisierende Effekt einer Gehirnemulsion nicht nur nicht mit dem zugefügten Antitoxin summiert, wie es MARX[49] auf Grund seiner Versuche behauptet, sondern der Zusatz einer solchen Emulsion die Antitoxinwirkung sogar störend beeinflusst.

Aber auch zugegeben, dass die Substanz, welche in dem WASSERMANNschen Versuche das Gift bindet, dieselbe ist, durch deren Beschlagnahme von seiten des Giftes intra vitam die Krankheitserscheinungen ausgelöst werden, so ist noch immer nicht die Annahme unumgänglich, dass das Zentralnervensystem die Matrix des Antitoxins darstellt. Schon KNORR[18] wies auf die große Unwahrscheinlichkeit einer solchen Antitoxingenese hin und führt dagegen den ganzen zeitlichen und quantitativen Verlauf der Antitoxinproduktion an. Bei Kaninchen, insbesondere auch bei Hühnern, kann reichlich Antitoxin im Blute auftreten, während die Krankeitserscheinungen im Fortschreiten begriffen sind, zu einer Zeit also, wo die vergifteten Zellen selbst nicht einmal in der Lage sind, ihre eigenen Defekte zu ergänzen. MEYER & RANSOM[43] zeigten, dass

man aktiv hoch immunisierte Kaninchen ohne weiteres durch Injektion in den Nerven tetanisch machen kann. Noch mehr scheint mir gegen das Zentralnervensystem als Produktionsstätte des Antitoxins ein interessanter Immunisierungsversuch von Meyer zu sprechen. Meyer konnte Kaninchen in kurzer Zeit dadurch immunisieren, dass er ihnen in eine Extremität Tetanusgift einspritzte, nachdem vorher der Hauptnervenstamm derselben unterbunden, also der nächste und wichtigste Zugang zum Rückenmarke gesperrt war. Das Blutserum der Tiere besaß schon nach 6 Wochen einen Antitoxingehalt = 0,6 A.-E. in 1 ccm.

Angesichts aller dieser Beobachtungen und Thatsachen wird man nicht umhin können — will man nicht zu gezwungenen Erklärungen Zuflucht nehmen — von dem Zentralnervensystem als Produktionsstätte des Antitoxins abzusehen. Dieselbe muss vielmehr an der Peripherie gesucht werden, und damit stimmen auch, wie an anderer Stelle angedeutet, die Erfahrungen bei der Immunisierung, wonach die Gifte am meisten leisten, die ihre Angriffspunkte peripherisch suchen (vgl. auch v. Behring [13]).

III. Das Antitoxin.

Die Wirkung des Tetanusantitoxins beruht ausschließlich darauf, dass es das Tetanusgift in eine ungiftige Form überführt. Diese Anschauung haben schon v. Behring & Kitasato in ihren ersten Veröffentlichungen vertreten, während Tizzoni & Cattani [27], sowie Centanni [39] und Buchner [63] die Wirkung durch eine Beeinflussung der Körperzellen erklärten, die durch das Antitoxin immun werden sollten.

Der giftneutralisierende Effekt des Antitoxins ist genau zahlenmäßig bestimmbar. Bei den ersten Feststellungen verfuhr man in der Weise, dass man einer Maus zunächst eine gewisse Quantität Serum einspritzte, dann nach 20 Stunden das Gift. Blieb das Tier gesund, so wurde aus dem Verhältnis von Serum und Gift auf den Antitoxingehalt des ersteren geschlossen. In der Folgezeit erwies es sich jedoch nach dem Vorgange Ehrlichs bei der Bestimmung des Diphtherieantitoxins als praktischer und genauer, Gift und Antitoxin in vitro zu mischen und das Gemisch am Tiere zu prüfen.

Die Aufgabe ist also festzustellen, welche Mengen eines bestimmten Serums im Mischungsversuche gerade zur völligen Neutralisierung von so und so viel tödlichen Giftdosen ausreichen. Eine solche Prüfung würde jedoch je nach dem benutzten Gifte zu sehr verschiedenen Resultaten führen. Das Tetanusgift ist eine sehr labile Substanz, die, speziell was die tödliche Wirkung betrifft, einer energischen spontanen Abschwächung unterworfen ist. Ein solches abgeschwächtes Gift verhält sich aber in seinem Antitoxinbedarf wesentlich anders als ein genuines. Wenn beispielsweise heute 1 ccm Serum 100000 + Ms (tödliche Dosis für 100000 g lebendes Mäusegewicht) einer frischen Giftlösung völlig (auf L_0-Wert) neutralisiert, so können nach einigen Monaten mehrere Kubikcentimeter desselben Serums erforderlich sein, um 100000 + Ms von dem nunmehr abgeschwächten Gifte unschädlich zu machen.

Dieser Umstand macht einen ziemlich komplizierten Apparat für die Antitoxinbestimmung erforderlich, der darauf ausgehen muss, uns von den veränderlichen Qualitäten des Giftes möglichst unabhängig zu machen. Das ist erreichbar durch Einfügung des indirekten Giftwertes, d. h. der antitoxinbindenden Fähigkeit des Toxins, in die Berechnung. Zur

Bestimmung des indirekten Giftwertes geht man aus von einem Testantitoxin, von welchem 1 ccm 40 000 000 + Ms neutralisiert, also 40 000 000 — Ms (minus Ms) enthält = 1 A.-E. (Antitoxineinheit). Es wird nun ermittelt, wieviel von einem Trockengifte erforderlich ist, um eine gewisse Menge des Testantitoxins (v. Behring arbeitet stets mit $^1/_{1000}$ A.-E.) auf L_0 (Limes 0) zu neutralisieren.

$$^1/_{1000} \text{ A.-E.} + x \text{ g Gift} = L_0.$$

Der so gefundene Wert wird von v. Behring als indirekter Giftwert bezeichnet (+ ms). Derselbe ist der Beeinflussung durch schädigende Momente in viel geringerem Grade zugänglich als der direkte (ohne Antitoxin am Tier festgestellte) Giftwert und kann für die in trockene Form gebrachten Gifte nahezu als konstant angesehen werden. Derselbe wird auch prinzipiell gleich gefunden, gleichviel welche Tierart zu seiner Feststellung gewählt wird. Bei dem frischen, genuinen Gift fällt der direkte Wert meist mit dem indirekten zusammen, es ist also 1 + Ms = 1 + ms (Gleichgifte). Verändert sich dagegen das Gift, so bildet sich eine Differenz heraus und zwar deshalb, weil die Zahl der + Ms in viel erheblicherem Grade als die der + ms abnimmt (Zerfall in Toxoïde nach Ehrlich).

Ein auf das Testantitoxin eingestelltes Gift kann nun als Testgift zur Feststellung des Antitoxingehaltes eines Serums verwandt werden. Es ist nur jetzt umgekehrt wie vorhin bei der indirekten Giftbestimmung zu ermitteln, wieviel ccm des Serums mit dem unbekannten Antitoxingehalt 40000 + ms auf L. (0) neutralisieren, oder mit anderen Worten, $^1/_{1000}$ A.-E. oder 40000 — ms enthalten.

Im einzelnen kann in folgender Weise verfahren werden: Es enthalte 0,01 ccm Testgift 40000 + ms. Von dem Serum, das auf seinen Antitoxingehalt geprüft werden soll, werden verschiedene Verdünnungen angelegt, je nachdem 1 : 100, — 75, — 50 u. s. w. Von diesen füllt man je 1 ccm in ein Erlenmeyersches Kölbchen, setzt 1 ccm des Testgiftes und weiter 38 ccm destilliertes Wasser hinzu. Von den so hergestellten Mischungen erhält nach $^1/_2$ stündigem Stehen je eine Maus 0,4 ccm. Würde nun die Maus mit der Mischung $\frac{1 \text{ ccm Serum}}{100}$ nach 4—5 Tagen sterben, die mit der Mischung $\frac{1 \text{ ccm Serum}}{80}$ gesund bleiben, die mit $\frac{1 \text{ ccm Serum}}{90}$ noch ganz leichten Tetanus bekommen, so wäre noch auf $\frac{1 \text{ ccm Serum}}{85}$ zu prüfen. Bleibt diese Maus gesund, so können wir den Serumwert annehmen $\frac{1 \text{ ccm}}{100 . 85} = \frac{1}{1000}$ A.-E.

Eine Serumprüfung liefert nur dann brauchbare vergleichbare Resultate, wenn sie unter bestimmten Kautelen und bei Verwendung der gleichen hohen Prüfungsdosis angestellt wird. Prüft man einmal gegenüber 40000 + Ms, ein anderes Mal gegen 400 + Ms, so ergeben sich für dasselbe Serum ganz verschiedene Antitoxinwerte, und zwar höhere bei der höheren Prüfungsdosis. Für das Tetanusserum gilt der Satz, dass der relative Antitoxinbedarf in vitro mit steigender Dosierung abnimmt.

Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Giftneutralisierung in vitro keineswegs sofort bei Zusammentreffen von Gift und Antitoxin vor sich

geht. Die Mischungen müssen vielmehr erst etwa $^1/_2$ Stunde stehen*), ehe die volle Wirkung eingetreten ist. Wird noch länger, bis 48 Stunden, mit der Einspritzung gewartet, so erscheint der antitoxische Effekt noch mehr erhöht, doch ist hierbei auch die vulgäre Abschwächung der Giftlösungen in Rechnung zu ziehen. Von geringem Einfluss erweist sich die Temperatur auf den Ablauf der Neutralisierung. v. BEHRING & RANSOM fanden zwischen Mischungen, die bei 0°, 18° und 37° gehalten waren, keinen nennenswerten Unterschied. Mehr von Belang ist das Medium, in welchem Gift und Antitoxin aufeinander wirken. Wird das Gift beispielsweise in Taubenblut (Hühner- und Gänseblut scheinen sich ähnlich zu verhalten) statt in Wasser gelöst, bevor es mit dem Antitoxin zusammentrifft, so ist der Neutralisierungseffekt desselben deutlich herabgesetzt. Erhöht wird derselbe jedoch und zwar unter Umständen bis auf etwa 20%, wenn, wie neuerdings in dem Marburger Institute festgestellt wurde, das Antitoxin nicht der bisherigen Vorschrift gemäß in destilliertem Wasser, sondern in einer schwach alkalischen 1 proz. Kochsalzlösung gelöst wird.

Hierher dürfte noch die folgende auffallende Beobachtung gehören[8]. Wird nämlich eine Giftantitoxinmischung, die einen unausgeglichenen Giftrest enthält (bis zu Limes krank neutralisiert), weiter verdünnt, so nimmt ihre Giftigkeit mit steigender Verdünnung zu. Nach v. BEHRING beruhen diese Erscheinungen auf dem Inaktivwerden der im Serum in gelöster Form vorhandenen Proteïnmoleküle, gewissermaßen auf einem partiellen, wenn auch für das Auge nicht sichtbaren Ausfallen wirksamer Elemente unter dem Einflusse der Verdünnung.

Von hohem praktischen wie theoretischen Interesse ist weiter die spontane Antitoxinabschwächung, die bis zu 25%, ja 50% des ursprünglichen Wertes betragen kann. Es hat sich gezeigt, dass dieselbe am stärksten bei dem ganz frischen Serum eintritt, im Verlaufe der ersten 14 Tage nach der Entnahme. Aber auch dann sistiert der Prozess noch nicht ganz, so dass erst nach monatelanger Aufbewahrung des flüssigen Präparates auf eine stabile Wirkung zu rechnen ist.

Das im vorstehenden kurz skizzierte Thatsachenmaterial dürfte jedenfalls zeigen, dass die exakte Prüfung des Antitoxingehaltes eines Serums keine so ganz leicht zu bewältigende Aufgabe darstellt. Nur bei Berücksichtigung aller in Betracht kommenden Faktoren, der Beschaffenheit des Giftes, seiner Konzentration, des Lösungsmittels u. s. w., sind zuverlässige und vergleichbare Resultate zu erwarten. Es handelt sich offenbar bei dem Aufeinanderwirken von Gift und Antitoxin um keineswegs einfache Vorgänge, die noch nach verschiedener Richtung der Aufklärung bedürfen. Sicherlich gewinnt ja manches Form, wenn wir es uns an der Hand EHRLICHscher Anschauungen zu analysieren versuchen, wenn wir annehmen, dass in den Giften sich verschiedene mit verschiedener Affinität zu dem Antitoxin ausgestattete Zerfallsprodukte befinden. Anderseits ist nicht zu verkennen, dass wir schon jetzt mit der Möglichkeit rechnen müssen, dass es sich bei dem Neutralisations-

*) MARTIN & CHERRY kamen zu dem gleichen Resultate bei Mischungen von Schlangengift und Antitoxin, die sie durch Gelatine filtrierten. Die Filtrate erwiesen sich bis zu 15 Minuten als gifthaltig. In den WASSERMANNschen Versuchen (siehe »Antitoxische Sera« dieses Handbuches) erwiesen sich eben ausgeglichene Mischungen noch nach 1 Stunde als zerreißbar, antitoxinübersättigte waren dagegen schon nach kurzer Einwirkung unschädlich.

vorgange nicht um einfache Bindungen, sondern um kompliziertere Vorgänge auf fermentativer Grundlage handelt.

v. Behring will neuerdings an Stelle der chemischen Bindung zwischen Gift und Antitoxin die Neutralisierung entgegengesetzter elektrischer Energie setzen. Hierzu soll es eines den Kontakt beider Substanzen vermittelnden Lösungsmittels — eines Konduktors (C) — bedürfen, der in der Axenzylindersubstanz enthalten ist. Auch ganz frisches Blutserum enthält den als sehr empfindlich zu denkenden Konduktor und das soll der Grund für die oben erwähnte höhere Wirksamkeit des frischen Antitoxins im Mischungsversuche sein.

Eine Frage, die namentlich vom praktischen Standpunkte interessiert, ist die, ob und event. inwieweit der im Mischungsversuche festgestellte Antitoxingehalt einen Maßstab für den immunisierenden und therapeutischen Wert des Serums abgiebt. Tizzoni [32] hat sich schon vor Jahren auf einen ablehnenden Standpunkt gestellt und behauptet, dass der im Mischungsversuche festgestellte Antitoxinwert nichts mit dem Heilwerte zu thun habe, da der letztere nur von der Menge der das eigentliche Krampfgift neutralisierenden Stoffe abhänge, nicht von denen, die den sekundären toxischen Beimengungen der Kultur entgegenwirkten. Sein Präparat hätte gegenüber dem v. Behringschen einen geringeren antitoxischen, aber einen stärkeren Heilwert. Die bisherigen Nachprüfungen konnten die Tizzonischen Angaben nicht ganz bestätigen, doch scheint v. Behring neuerdings auch mit der Möglichkeit einer Unvollkommenheit der bisherigen Prüfung in der angegebenen Richtung zu rechnen, wie ich wenigstens aus den folgenden Ausführungen [13] schließen möchte:

»Bei der alleinigen Bestimmung des Mischungswertes konnten wir uns so lange beruhigen, als die Voraussetzung ohne weitere Kritik als richtig hingenommen wurde, dass Antitoxinlösungen genügend charakterisiert werden durch ihren Gehalt an A.-E. derart, dass zwei Antitoxinlösungen von verschiedener Herkunft, ..., wenn sie in 1 ccm genau die gleiche Zahl von A.-E. bei einer gut determinierten Versuchsanordnung erkennen lassen, auch in Bezug auf die therapeutischen Funktionen zuverlässig genau den gleichen Wert haben.

Wir haben nun gesehen, dass diese Voraussetzung nicht in Wirklichkeit zutrifft. Ich hoffe aber, in gemeinsamer Arbeit mit Ehrlich auch die in der ungenügenden Zuverlässigkeit des Mischungswertes für die Beurteilung der therapeutischen Leistungsfähigkeit eines Tetanusheilserums liegenden Schwierigkeiten beseitigen zu können. Inzwischen prüfe ich meine Tetanusheilsera nicht bloß auf ihren Mischungswert, sondern auch auf den Schutzwert und Heilwert im Tierexperiment.«

Als nicht ganz gleichgiltig für den immunisierenden und therapeutischen Effekt des Serums wird die Tierart, von der dasselbe geliefert wird, angesehen werden müssen, insofern wenigstens, als das homologe oder von verwandten Arten stammende Serum weniger schnell ausgeschieden wird als das heterologe. Ob auch sonst noch Unterschiede in den von verschiedenen Tierarten gelieferten Seris bestehen, etwa in der Art, dass empfindlichere Tiere wirksamere Präparate liefern als weniger empfindliche, hat sich bis dahin nicht entscheiden lassen. Praktisch sind diese Fragen auch ohne Belang, da man aus verschiedenen Gründen nicht so leicht von dem Pferde als Antitoxinproduzenten wird abgehen können.

Das Tetanusantitoxin hat sich nach Ablauf der eben erörterten Abschwächungsperiode als eine recht stabile Substanz erwiesen, die erst durch alle die Eingriffe, (wie Erhitzen auf 68°, Behandeln mit stärkeren Säuren und Alkalien, Verdauungsfermenten u. s. w.), die genuines Eiweiß in eine unlösliche Modifikation überführen oder zerstören geschwächt und schließlich vernichtet wird. Durch Eindampfen in trockene Form gebracht konserviert es, soweit seine volle Löslichkeit erhalten bleibt, die Wirksamkeit auf viele Jahre. Eine brauchbare Konzentrationsmethode ist bis dahin nicht gefunden, vor der Hand auch kaum zu erwarten, wenn die Behringsche Annahme richtig ist, dass sowohl die Albumine wie die Globuline die Träger der antitoxischen Wirksamkeit sind. Angaben über Versuche auf diesem Gebiete befinden sich in Kapitel VIII, Antitoxische Sera, von Professor Wassermann.

IV. Gift und Antitoxin im lebenden Organismus, Tierversuche.

Die viel diskutierten Vorgänge bei der Vergiftung mit dem Tetanustoxin haben in neuster Zeit durch die Arbeiten von H. Meyer & Ransom[43], sowie die von Marie & Morax[50] im Rouxschen Laboratorium eine erfreuliche Klärung erfahren. Schon durch die Gumprechtschen[51] Untersuchungen (1895) war es im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht, dass alle Krankheitserscheinungen lediglich auf eine Vergiftung des Zentralnervensystems zu beziehen wären. Nur die Wege waren noch zweifelhaft, auf denen das Gift zu seinen zentralen Angriffspunkten hingelangte. Nach Gumprecht wie Marie waren es die Nervenlymphbahnen, daneben rechnete man aber auch mit einer Wirkung vom Blute aus von seiten desjenigen Giftanteils, der an Ort und Stelle in die Lymphe und weiter in den Kreislauf übergegangen war. Die oben angeführten Untersuchungen von H. Meyer & Ransom sowie Marie & Morax haben es aber jetzt nahezu zur Evidenz erwiesen, dass der Gifttransport zum Zentralnervensystem auf der Bahn der peripherischen Nerven, und zwar der motorischen, und nur auf dieser Bahn vor sich geht. Bezüglich der einschläglichen Versuchsanordnungen verweise ich auf die Originalarbeiten; es seien hier nur kurz die wichtigsten Resultate hervorgehoben. Hiernach sind das wesentliche Element für die Giftaufnahme und Giftleitung nicht die Nervenscheide oder die Lymphgefäße, sondern der Axenzylinder, in dessen intramuskulären Endigungen das Gift eindringt. Die Aufnahme erfolgt ziemlich schnell. Marie & Morax konnten schon $1^1/_2$ Stunde nach der Injektion das Gift in dem entsprechenden Nervenstamme (N. ischiadicus) nachweisen. Resorption und Leitung sind jedoch wesentlich abhängig von der Intaktheit der Nerven. Der durchschnittene Nerv ist erst viel später gifthaltig (nach 24 Stunden), der degenerierte nimmt überhaupt kein Gift mehr auf. Die Durchtrennung vermag also die Giftzufuhr auf der Nervenbahn zu sperren. In gleicher Weise verhindert auch die Durchschneidung des Rückenmarkes das Aufwärtssteigen des Giftes.

Der Grund, weshalb die sensibelen Nerven für die Giftleitung nicht in Betracht kommen, ist nach Meyer & Ransom in dem Vorhandensein des Spinalganglions gegeben, das dem Fortschreiten des Giftes eine Schranke

entgegensetzt. Giftinjektion in die hintere Wurzel führt zum Tetanus dolorosus, der durch eine streng lokalisierte Schmerzerregbarkeit ausgezeichnet ist.

In zentripetaler Richtung zu den motorischen Bahnen vordringend gelangt das Gift zu den motorischen Rückenmarksganglien zunächst der Impfseite, sodann der anderen Seite und versetzt dieselben in einen Zustand der Uebererregbarkeit. Die sichtbare Folge hiervon ist der hochgesteigerte Muskeltonus, die Starre. Dauert die Giftzufuhr fort, so ergreift das Toxin die nächst benachbarten sensibelen Apparate: es kommt zur Steigerung der Reflexe, aber nur auf Reizung des erkrankten Gliedes. Im weiteren Verlaufe kann dann das Gift aufsteigend immer weitere motorische und im Zusammenhang damit sensibele Apparate ergreifen, was zur Starre aller quergestreiften Muskeln und allgemeinem Reflextetanus führt.

Gelangt das Gift in das Blut, so ist sein Weg zum Zentralnervensystem gleichfalls durch die motorischen Nervenbahnen vorgezeichnet. Ein anderer direkter Zugang, etwa durch die versorgenden Blutgefäße, scheint nicht zu existieren. Selbst nach Einführung des Giftes in den subarachnoïdalen Raum tritt durch Uebergang des Giftes in das Blut eine allgemeine Vergiftung, kein cerebraler Tetanus, ein, insofern wenigstens gegen eine mechanische Verletzung des Gehirns bei der Operation genügend Vorsorge getroffen ist.

Berücksichtigt man nun, dass der größte Teil der Inkubationszeit auf die Leitung des Giftes in den Nervenfibrillen verbraucht wird, so erhält die Wahl der Prädilektionsstellen bei der Tetanusvergiftung eine interessante Beleuchtung. Bei den kleinen Tieren bewirkt das Gift vom Blute aus allgemeinen Tetanus. Bei den größeren Säugetieren dagegen werden bestimmte Muskelgruppen, insbesondere die Kaumuskeln, die Nickhaut bei dem Pferde, zuerst ergriffen. Es liegt jedenfalls nahe, die Wahl der Prädilektionsstellen auf die erheblichen Längendifferenzen der für das Gift zu durchwandernden Nervenbahnen zurückzuführen, wenn auch zugegeben werden mag, dass noch andere Momente, Strömungswiderstände, verschiedene Empfindlichkeit der Ganglienzellen u. s. w., eine Rolle spielen müssen.

Verfolgen wir nun in ähnlicher Weise, wie eben bei dem Gifte, die Schicksale des in den Körper eingeführten Antitoxins, so ergiebt sich das folgende. Während das Gift sich direkt den Nervenbahnen zuwendet, wird das subkutan einverleibte Antitoxin durch Vermittlung der Lymphbahnen vollständig vom Blute aufgenommen. Mit dem Blute gelangt es zu den Geweben, mit dessen Säften sich vermischend. Kleinere Mengen mögen dabei zerstört werden, die Hauptmenge wird aber, wie zahlreiche Beobachtungen am Menschen wie am Tier lehren, durch die Sekretionsorgane wieder ausgeschieden. v. Behring[10] konnte es sowohl im Urin wie in den Darmsekreten passiv immunisierter Meerschweinchen nachweisen, Vagedes[52] im Urine eines mit Antitoxin behandelten Mannes. Dass mit der Milch sogar sehr erhebliche Mengen ausgeschieden werden, lehren die Ehrlichschen Versuche[19, 20].

Die vollständige Resorption eines subkutan injizierten Antitoxinquantums vollzieht sich ziemlich langsam. Knorr[16] fand bei seinen Tierversuchen erst 24—40 Stunden nach der Injektion das Optimum im Blute! Von da ab nahm die Menge wieder stetig ab, so dass schon am 6. Tage nur etwa der dritte Teil, am 12. Tage nur der fünfundfünfzigste des Optimums vorhanden war, nach 3 Wochen aber überhaupt der Nachweis nicht mehr gelang.

Die Zeiträume, in denen sich diese Wanderung des Antitoxins vollzieht, sind naturgemäß nach Applikation, den Resorptionsverhältnissen, nach Konzentration und Menge des eingeführten Präparates, sehr verschieden. Bei intravenöser Injektion geht das Antitoxin sehr schnell in die Lymphe über; RANSOM [11] konnte dasselbe schon nach wenigen Minuten im Ductus thoracicus des Hundes nachweisen. Das Zentralnervensystem aber und ebenso die peripherische Nervenmasse nehmen kein Antitoxin vom Blute her auf. Nur nach ganz massiven intravenösen Dosen finden sich Spuren im Liquor cerebrospinalis. Daraus erklärt sich ohne weiteres, dass passiv wie aktiv immunisierte Tiere tetanisch werden, wenn das Gift direkt in das Zentralnervensystem oder in einen peripherischen Nerven injiziert wird. Auch subdural injiziertes Antitoxin geht fast restlos in das Blut über.

Von der wesentlichsten Bedeutung für ein schnelles und reichliches Auftreten des Antitoxins im Blute und damit für die Wirkung ist der Gehalt des Serumpräparates an Antitoxineinheiten. Je mehr Einheiten eingeführt und je geringer das Vehikel an unwirksamen, nur die Resorption belastenden, Eiweißstoffen ist, um so schneller wird ein hoher Antitoxingehalt des Blutes erzielt, und je höher dieser ist, um so gründlicher wird das Gewebe von dem Antitoxin durchtränkt werden müssen.

Nach den vorstehenden Angaben ist es nicht schwer, die Bedingungen zu konstruieren, unter denen ein eingeführtes Antitoxin zu einer giftneutralisierenden Wirkung gelangen kann. Wir sehen, dass das an irgend einer Stelle deponierte Gift zwei Wege zum Zentralnervensystem einschlägt, einen direkten auf der Bahn der regionären peripherischen Nerven, und einen indirekten, der durch die Lymphwege und das Blut zu den Endapparaten aller anderen motorischen Nerven führt. Da nun das Antitoxin weder in die Substanz der peripherischen Nerven noch in die des Zentralnervensystems von intakten Gefäßbahnen eindringt, so kann nur das Gift neutralisiert werden, das noch unresorbiert an Ort und Stelle liegt, sowie dasjenige, was zwar in das Blut übergegangen, aber noch nicht von den motorischen Endapparaten aufgenommen ist. Eine Heilung kann also durch subkutan oder intravenös eingeführtes Antitoxin nur so lange erfolgen, als noch nicht die tödliche Giftdosis vom Nerven in Beschlag genommen ist. Liegt dieser Fall aber vor, so kann nur dann noch eine Wirkung von dem Antitoxin erhofft werden, wenn es direkt in die Nervensubstanz eingespritzt wird (ROUX & BORREL, H. MEYER).

Solange das Gift in der Blutbahn kreist, wird es durch Antitoxin glatt und annähernd in dem Verhältnis wie in vitro neutralisiert. RANSOM konnte durch intravenöse Injektion das Blut schon in wenigen Minuten giftfrei machen. Nach MARIE & MORAX ist aber intramuskulär eingeführtes Gift schon nach $1^1/_2$ Stunden in der Nervensubstanz nachweisbar, also schon in die Bahn eingetreten, auf der es nicht mehr von dem Antitoxin erreicht werden kann. Nun muss es aber noch einen Zustand oder einen Aufenthaltsort des Toxins geben, in dem die Neutralisierung zwar schwierig ist, durch große Dosen aber noch erreicht werden kann. Darauf weisen unter anderen auch ältere Versuche von DÖNITZ [46] hin. DÖNITZ injizierte verschiedenen Kaninchen je 1 ccm einer Giftlösung, enthaltend 12 tödliche Dosen, intravenös, und stellte dann in verschiedenen Zeiträumen fest, durch welche Antitoxindosen bei intravenöser Einverleibung das Gift noch neutralisiert wurde. Von dem benutzten Antitoxin neutralisierte in vitro 1 ccm einer Lösung 1 : 2000

gerade die angewandte Giftmenge. Es ergab sich nun, dass 2 Minuten nach der Giftinjektion noch das Doppelte der in vitro neutralisierenden Antitoxindosis (1 ccm 1 : 1200) ausreichend war, nach 4 Minuten aber schon etwa das 4 fache, nach 8 Minuten das 10 fache angewandt werden musste, und nach einer Zwischenzeit von einer Stunde das 40 fache Quantum nur noch vor dem Tode, nicht vor Erkrankung schützte. Zur Erklärung dieser Resultate, deren Richtigkeit durch viele analoge Beobachtungen bestätigt wird, hat man den Begriff der »lockeren Giftbindung« eingeführt, und meinte damit einen Zustand der Bindung des Giftes an den giftempfindlichen Zellbestandteil, der durch starke Antitoxindosen noch gelöst werden kann. Inwieweit solche lockere Bindungen überhaupt reale Existenz haben, will ich hier nicht weiter erörtern. Für den speziellen Fall können wir aber aus dem Grunde nichts mit dem Begriff anfangen, weil das Tetanustoxin doch während der ersten Stunden überhaupt nicht gebunden wird, sondern sich nur auf der Wanderung in der peripherischen Nervenbahn befindet. Ich möchte als wahrscheinlicher annehmen, dass der Zeitraum der schwierigen, aber noch möglichen Neutralisierung durch den Abschnitt der Giftwanderung dargestellt wird, wo sich das Gift nach seinem Austritt aus den Kapillaren in den feinen Spalträumen des Bindegewebes, die es vor seiner Aufnahme in den Nerven passieren muss, aufhält.

Werden Gift und Antitoxin nicht intravenös und in kurzen Abständen, sondern subkutan an verschiedenen Körperstellen injiziert, nähern wir uns also schon den Verhältnissen, wie sie sich im konkreten Falle bei dem immunisierenden oder heilenden Eingriffe vorfinden, so wird der Antitoxinbedarf ein erheblich größerer als im Mischungsversuche. Zahlreiche Versuchsreihen von v. Behring und seinen Mitarbeitern, Tizzoni und anderen, geben über die relativen Verhältnisse Auskunft. Ich nehme zunächst den Fall, wo das Gift 36 Stunden nach der Verabreichung des Antitoxins eingespritzt werden soll. Es sind dann z. B. bei Meerschweinchen 4500 — Ms pro 1 + Ms erforderlich, um diese Tiere gegenüber einer Infektion mit der doppelt tödlichen Dosis ($^1/_3$ + Ms pro 1 g Körpergewicht) vor allen tetanischen Erscheinungen zu bewahren. Werden nur 45 — Ms pro 1 + Ms injiziert, so tritt der Tod ohne Verzögerung ein, bei 100 — Ms beginnt überhaupt erst eine lebensrettende Wirkung, bei 450 — Ms findet sich noch schwere Erkrankung. Bei höheren Prüfungsdosen als $^1/_3$ + Ms wird der Antitoxinbedarf relativ geringer und zwar um so geringer, je höher die Prüfungsdosis ist. So blieben die Tiere frei von allen tetanischen Erscheinungen, wenn sie gegenüber einer 36 Stunden später erfolgenden Applikation von 75 + Ms pro 1 g Körpergewicht 30000 — Ms, von 1000 + Ms 100000 — Ms, von 40000 + Ms 1 Million — Ms erhielten. Unter sonst gleichen Verhältnissen zeigten also die gleiche Wirkung:

4500 — Ms pro 1 + Ms bei Vergiftung mit $^1/_3$ + Ms pro 1 g Körpergewicht
400 — Ms » 1 + Ms » » » 75 + Ms » 1 g »
100 — Ms » 1 + Ms » » » 1000 + Ms » 1 g »
25 — Ms » 1 + Ms » » » 40000 + Ms » 1 g »

Es liegen also hier dieselben Verhältnisse wie im Mischungsversuche vor, wo auch der relative Antitoxinbedarf mit steigender Giftdosis abnimmt.

Was den geeignetsten Zeitpunkt für die Antitoxinapplikation betrifft, so ergab sich, dass derselbe etwa 24 Stunden vor der Einführung des Giftes gelegen ist. Je mehr dann das Zeitintervall zwischen subkutaner

Antitoxininjektion und subkutaner Giftinjektion verringert wird, um so kleiner wird die Giftdosis, die noch glatt neutralisiert werden kann. Während die Injektion von 30000 — Ms pro 1 g Meerschwein noch 100 + Ms pro 1 g völlig unschädlich machte, wenn sie 36 Stunden später injiziert wurden, reichte dieselbe Antitoxinmenge hierzu nicht mehr aus, wenn gleichzeitig auf der anderen Seite nur 1 + Ms pro 1 g gegeben wurde. Ebenso wird der Immunisierungseffekt immer geringer, je mehr das Intervall zwischen Antitoxininjektion und Giftinjektion 36 Stunden überschreitet. 3—4 Wochen nach der Injektion von 30000 — Ms pro 1 g M. ist die Immunität völlig geschwunden.

Die Abhängigkeit der erforderlichen Antitoxindosis von dem zwischen Antitoxin- und Toxinapplikation gelegenen Zeitintervall erklärt sich ohne Schwierigkeit. Damit das Antitoxin wirken kann, muss es von der Applikationsstelle zunächst ins Blut übergehen; erst von hier aus vermag es, die Kapillarwände durchdringend, das Gewebe zu imprägnieren und darin lagerndes Gift zu neutralisieren. Das Optimum für den Antitoxingehalt des Gewebes folgt also dem Optimum des Antitoxingehaltes des Blutes, das, wie wir oben sahen, 24 Stunden nach der Injektion gelegen war. Um also die Immunisierungskraft einer Antitoxindosis unter den gegebenen Verhältnissen voll auszuwerten, muss das Gift nicht früher als 24 Stunden und nicht später als 40 Stunden (vor der beginnenden Ausscheidung) gegeben werden. Bei Wahl eines anderen Zeitintervalles muss die Antitoxindosis entsprechend verstärkt werden. Dass aber auch bei der Wahl des günstigsten Zeitpunktes für die Antitoxininjektion, also ca. 30 Stunden vor der Einführung des Giftes, der Antitoxinbedarf, namentlich gegenüber kleinen Antitoxindosen, ein so außerordentlich großer ist — 4500 — Ms pro 1 + Ms — ist die Folge der schwierigen Diffusion des Antitoxins durch die Kapillaren. Wird das Gift nicht, wie es bisher vorausgesetzt wurde, subkutan, sondern intravenös appliziert, so wird der Antitoxinbedarf erheblich geringer. Dieselbe Antitoxindosis (30000 — Ms pro 1 g M.), die nur 75 + Ms pro 1 g Meerschweinchen bei subkutaner Einführung neutralisiert, macht das 40fache, also 3000 + Ms pro 1 g, glatt unschädlich, wenn dasselbe intravenös injiziert wird. Hier vermag eben das Antitoxin auf das im Blute kreisende, durch keine Wand von ihm getrennte Gift frei einzuwirken.

Heilende Wirkungen kann, wie schon an anderer Stelle hervorgehoben wurde, das Tetanusantitoxin nur so lange ausüben, als es mit dem Toxin zusammentrifft, bevor die tödliche Dosis desselben von den Nerven aufgenommen ist. Daraus folgt, dass die Chancen für die Heilung ceteris paribus bei der Infektion, wo das Gift erst langsam gebildet werden muss, günstiger liegen als bei der Intoxikation mit dem fertigen Gift. In der That hat Knorr[16] eine Reihe von Meerschweinchen, die mit an Holzsplitter angetrockneten entgifteten Tetanussporen infiziert waren, sogar nach Ausbruch der tetanischen Erscheinungen mit Antitoxin noch zu heilen vermocht. Auch Dönitz hatte positive Resultate. Dagegen konnten Roux & Vaillard[57], sowie Beck[58] keinerlei Beeinflussung durch das Serum mehr konstatieren, sobald der Tetanus manifest geworden war. Es braucht wohl nicht mehr besonders darauf hingewiesen zu werden, dass nur eine sehr subtile Versuchsanordnung Heilungen zu verzeichnen haben wird. Etwas längeres Zuwarten, ein kleines Plus an Gift muss bei der Kleinheit und Empfindlichkeit unserer Versuchstiere jeden Erfolg vereiteln.

V. Die therapeutische Verwertung des Antitoxins.

Das Tetanusantitoxin wird zunächst prophylaktisch, und nach den bisherigen Erfahrungen mit bestem Erfolge, bei allen solchen Verletzungen angewandt, bei denen eine Infektion mit Tetanusbazillen vermutet werden darf. In Betracht kommen, wie wir sahen, solche Wunden, in die Erde, Fußbodenstaub oder andere schwer entfernbare Fremdkörper eingedrungen sind, die in die Tiefe gehen oder erhebliche Zertrümmerung von Weichteilen aufweisen. Wird in solchen Fällen das Antitoxin in einer Menge von etwa 20 A.-E. (Antitoxineinheiten) eingespritzt, so darf mit einer außerordentlichen Wahrscheinlichkeit auf das völlige Freibleiben der Person von tetanischen Erscheinungen gerechnet werden. Auch bei Pferden, die im Anschluss an die Kastration ziemlich häufig an Tetanus erkranken, hat sich die immunisierende Behandlung durchaus bewährt (Nocard).

Nicht so günstig liegen die Verhältnisse für die Wirksamkeit des Antitoxins nach Ausbruch der Erkrankung. Wir haben dann mit dem Vorhandensein des Giftes schon an vier verschiedenen Körperstellen zu rechnen und zwar an der Ansiedelungsstätte der Bazillen, beim traumatischen Tetanus also an der Wunde, im Blute, in den peripherischen Nerven und im Zentralnervensysteme. Nur an den beiden erstgenannten Stellen kann das Gift, wie wir sahen, durch subkutan oder intravenös eingeführtes Antitoxin noch erreicht und unschädlich gemacht werden; das bereits vom Nerven aufgenommene bleibt unbeeinflusst. Sicher und schnell und durch relativ kleine Antitoxingaben wird das Blut giftfrei gemacht, weit schwieriger das Gewebe. In dieses dringt das Antitoxin erst ein, wenn es eine gewisse Konzentration im Blute erreicht hat. Aus diesem Grunde muss unser Bestreben darauf gerichtet sein, in das Blut möglichst schnell viel Antitoxin einzuführen. Das gelingt um so vollständiger, je mehr Antitoxin injiziert wird und je kleiner das indifferente, die Resorption erschwerende Vehikel, mit anderen Worten, je hochwertiger das Antitoxin ist, d. h. je mehr Antitoxineinheiten in 1 ccm enthalten sind.

Die einfache Heildosis für Menschen und Pferde beträgt bei subkutaner Injektion nach v. Behring 100 A.-E. Die Wiederholung der Einspritzung erscheint geboten, wenn der Verdacht besteht, dass die Giftproduktion an der Ansiedelungsstätte der Bazillen noch fortbesteht.

Was den besten Modus der Applikation betrifft, so ist nicht zu verkennen, dass auf dem Wege der intravenösen Injektion das Blut am schnellsten entgiftet und demselben die Menge Antitoxin zugeführt werden könnte, die eine schnelle Durchtränkung des Gewebes mit dem Heilstoff zur Folge hat. Leider hat sich jedoch gezeigt, dass die Injektion wenigstens größerer Serummengen direkt in die Blutbahn kein so harmloser Eingriff ist, dass er ohne die Gefahr schwerer und tödlicher Zufälle ausgeführt werden könnte. Dasselbe gilt von der von Roux & Borrel[55, 56] empfohlenen intracerebralen Injektion und der theoretisch ebenso berechtigten direkten Einführung des Antitoxins in die Rückenmarksubstanz*). Wer das nil nocere für sein therapeutisches Handeln heilig hält, wird sich so leicht nicht zu solchen Experimenten verstehen. Auch der subduralen Applikation (Lumbalpunktion) wird man, allerdings

*) Vergl. Löper & Oppenheimer, Arch. génér. de méd., Avril 1900.

aus anderen Gründen, trotz einiger günstig verlaufener Fälle (8 Heilungen von 10 behandelten Fällen) nicht das Wort reden können. Wie Ransom[41, 42] einwandfrei nachgewiesen hat, geht das auf diesem Wege eingeführte Antitoxin nicht in das Zentralnervensystem, sondern in die Blutbahn über.

Ist die Produktionsstätte des Giftes bekannt, so ist auch eine lokale Behandlung mit Antitoxin, wie sie Tizzoni zuerst vorgeschlagen hat, durchaus geboten. Dieselbe wird am besten in Form einer größeren Anzahl parenchymatöser Injektionen in das der Wunde benachbarte Gewebe ausgeführt. Auch etwa vorhandene offene Wundflächen wird man durch aufgestreutes Trockenantitoxin vom Gifte zu befreien suchen müssen. Zur lokalen Behandlung im weiteren Sinne ist auch das von H. Meyer empfohlene Verfahren zu rechnen, bei dem das Antitoxin direkt in die Substanz des betreffenden peripherischen Nerven eingespritzt wird. Auf diese Weise ist es möglich, schon von den Nerven aufgenommenes und sonst für das Antitoxin nicht mehr erreichbares Gift noch zu neutralisieren und demselben wenigstens einen wichtigen Weg zum Zentralnervensystem abzusperren. Das Verfahren wird namentlich für die Fälle von lokalem Tetanus, in denen der Nerv chirurgisch leicht erreichbar ist, in Betracht gezogen werden dürfen.

Es ist keine leichte Aufgabe, sich über die bisherigen Erfolge der Heilserumtherapie bei Tetanus ein objektives Urteil zu bilden*). Bei den bisher überhaupt mit Antitoxin behandelten Fällen kann man etwa eine Mortalität von 40—45 % herausrechnen. Viel höhere Zahlen gaben aber auch manche der früheren Statistiken nicht vor Einführung der Serumtherapie. Friedrich kommt in einer Zusammenstellung aus dem Jahre 1837 auf 53 % Todesfälle bei 252 Krankheitsfällen. Nach einer im Jahre 1889 erschienenen Dissertation von Curschmann betrug sogar die Mortalität bei einem Materiale von 912 Krankheitsfällen nur 44,6 %. Diese Statistiken sind offenbar zu günstig, wohl infolge des Umstandes, dass bei Tetanus mehr Fälle von Heilungen als solche mit letalem Ausgange zur Veröffentlichung kommen. In der That geben die Zusammenstellungen aus den großen Hospitälern wesentlich andere Resultate, nach denen die durchschnittliche Mortalität jedenfalls einige 80 % beträgt (Rose).

Die Prognose des Tetanus hängt, wie in einem früheren Kapitel ausgeführt wurde, wesentlich von der Schnelligkeit seiner Entwicklung ab; sie ist um so günstiger, je länger die Inkubation dauert und je langsamer die Krankheitserscheinungen zur Ausbildung gelangen. Die gleiche Beobachtung machen wir auch bei den mit Antitoxin behandelten Fällen, von denen bisher wenigstens nahezu ausschließlich die mit mehr subakutem und chronischem Charakter zur Heilung führten (vergl. auch v. Schuckmann[60]). Das schließt aber keineswegs aus, dass in der Zukunft auch bei akuterem Verlaufe Erfolge erzielt werden können, wenn die im Gange befindlichen Verbesserungen an dem Antitoxin durchgeführt sind und durch Aufnahme des Serums in die Pharmakopöe vor allem auch die Möglichkeit gegeben ist, dasselbe bei jedem Falle sofort nach Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen zu applizieren. Bei den Erkrankungen mit ganz akutem Charakter fallen eben, wie wir ja zur Genüge aus den Tierexperimenten wissen, schon Stunden in die Wag-

*) Vergl. v. Behring, Therapie der Gegenwart, 1900, Märzheft.

schale, so dass eine Seruminjektion, die am Morgen ausgeführt noch lebensrettend gewirkt hätte, am Abend ohne allen Einfluss bleiben kann. Eine Verbesserung der Statistik bei dieser Art von Fällen ist nur zu erwarten, wenn aller Zeitverlust mit Telegraphieren und Hersenden aus der vielleicht weit entfernten Produktionsstätte vermieden wird.

Die Antitoxintherapie bei Tetanus zu perhorreszieren, weil sie bei hochakutem Verlaufe bisher nicht zu den gewünschten Resultaten geführt hat, kann nicht als berechtigt anerkannt werden. Der Tetanus ist eine Vergiftung, und bei jeder Vergiftung wird das therapeutische Handeln in erster Linie auf die Beseitigung oder Unschädlichmachung des Giftes gerichtet sein müssen. Welcher Arzt würde bei einer Vergiftung per os die Anwendung der zur Hand befindlichen Magenpumpe verabsäumen, auch wenn der Zufall ihm vielleicht eine ganze Anzahl Fälle in die Hände gespielt hätte, wo der Erfolg ein negativer war? Das Antitoxin leistet aber in gewisser Beziehung mehr als die Magenpumpe und die chemischen Antidote, indem es nicht nur das an der Einführungsstelle befindliche, sondern auch das schon in den Kreislauf übergegangene Gift unschädlich zu machen vermag.

Von Antitoxinpräparaten kommen vorwiegend in Betracht:

1. v. Behrings Tetanusheilserum, dargestellt von Prof. v. Behring, staatlich geprüft von Prof. Ehrlich im Frankfurter Institut für experimentelle Therapie. Den Vertrieb hat die Marburger Firma Dr. Siebert und Dr. Ziegenbein. Das Präparat wird in zwei Füllungen abgegeben, von denen die eine 100 A.-E. (einfache Heildosis), die andere 20 A.-E. (für die prophylaktische Anwendung) enthält. Zum Einstreuen auf Wunden werden auch kleinere Fläschchen à 20 A.-E. mit Trockenantitoxin abgegeben.

2. Tizzonis Tetanusserum, dargestellt von Tizzoni und Cattani. Den Vertrieb hat die Firma Merck in Darmstadt. Das Präparat wird abgegeben in Originalflaschen à 5 g (Normaldosis) = 5000000 I.-E.

Litteratur.

[1] Metschnikoff, Ann. Pasteur., t. 11, Nr. 11. — [2] Behring & Kitasato, Deutsche med. Woch., 1890, S. 1113. — [3] v. Behring, Die Blutserumtherapie. Leipzig, Thieme. — [4] Ders., Ztschr. f. Hyg., 1892, Bd. 12, S. 45—57. — [5] Ders., Deutsche med. Woch., 1893, S. 1253. — [6] Ders., ebd., 1898, S. 65. — [7] Ders., ebd., 1900, Nr. 2. — [8] Ders., ebd., 1903, Nr. 35. — [9] Ders., Fortschr. d. Med., 1897, Nr. 1. — [10] Ders., ebd., 1899, Nr. 21 u. 22. — [11] Ders., Lehrbuch der allg. Therapie von Eulenburg & Samuel. — [12] Ders., Beitr. z. exper. Therapie, Heft 1. — [13] Ders., ebd., Heft 7. — [14] v. Behring & Ransom, Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 12. — [15] v. Behring & Knorr, Ztschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893. — [16] Knorr, Experiment. Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum. Habilitationsschrift, Marburg a. L., 1895. — [17] Ders., Fortschr. d. Med., 1897, Nr. 17. — [18] Ders., Münch. med. Woch., 1898, Nr. 11 u. 12. — [19] Ehrlich, Ztschr. f. Hyg., Bd. 12. — [20] Brieger & Ehrlich, Deutsche med. Woch., 1892, S. 393. — [21] Brieger, Kitasato, Wassermann, Ztschr. f. Hyg., Bd. 12, S. 137. — [22] Tizzoni & Cattani, Archiv für experiment. Path. u. Pharm., Bd. 27, S. 432. — [23] Dies., Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, S. 189. — [24] Dies., Rif. med., 1893, S. 250. — [25] Dies., Deutsche med. Woch., 1892, Nr. 18. — [26] Dies., Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, S. 685. — [27] Dies., Rif. med., 1891, Nr. 183—184. — [28] Dies., Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, Nr. 23. — [29] Dies., Berl. klin. Woch., 1893, Nr. 49. — [30] Dies., ebd., 1894, S. 64 u. 732. — [31] Tizzoni, Deutsche med. Woch., 1900, S. 155. — [32] Ders., Rif. med., 1901. — [33] Ders., Sul modo di determinare la potenza del siero etc. Vortrag vor der wissenschaftl. Akademie in Bologna, 28. Mai 1999. — [34] Vaillard, Ann. Pasteur, 1892, S. 224. — [35] Ders., ebd., 1896, S. 65. — [36] Ders.,

La sem. méd., 1891, Nr. 31. — [37] Ders., Ann. Pasteur, t. 6, p. 224. — [38] Nocard, Journal des conaissances méd., 1895. — [39] Centanni, Deutsche med. Woch., 1893, Nr. 44 u. 46. — [40] Asakawa, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 166. — [41] Ransom, Berl. klin. Woch., 1901. — [42] Ders., Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 29, Heft 4 u. 5. — [43] H. Meyer & Ransom, Archiv f. experiment. Path. u. Pharm., Bd. 49. — [44] Wassermann & Takaki, Berl. klin. Woch., 1898, S. 5. — [45] Metschnikoff, Ann. Pasteur, 1898, Nr. 2. — [46] Dönitz, Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 27. — [47] Marie, Ann. Pasteur, 1898, Nr. 2. — [48] Milchner, Berl. klin. Woch., 1898, S. 369. — [49] Marx, Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 231. — [50] Marie & Morax, Ann. Pasteur, 1902. — [51] Gumprecht, Pflügers Archiv, Bd. 59. — [52] Vagedes, Ztschr. f. Hyg., Bd. 20, S. 295. — [53] Strick, In.-Diss. Bern 1898. — [54] Kitasato, Ztschr. f. Hyg., Bd. 12, S. 256. — [55] Roux & Borrel, 9. internat. Congress für Hygiene. Madrid. — [56] Dies., Ann. Pasteur, 1898, Nr. 4. — [57] Roux & Vaillard, ibid., t. 7, 1893. — [58] Beck, Ztschr. f. Hyg., Bd. 19. — [59] Leyden, Berl. klin. Woch., 1899, Nr. 29. — [60] v. Schuckmann, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 10. — [61] Engelmann, Münch. med. Woch., 1897, Nr. 32, 33, 34. — [62] Köhler, ebd., 1898, Bd. 45. — [63] Buchner, ebd., 1893, Nr. 24 u. 25.

XXIII.

Immunität und Schutzimpfungen bei Rauschbrand des Rindes.

Von

Prof. Dr. Th. Kitt

in München.

In einer Reihe von Publikationen aus den Jahren 1880—1887, und sodann in ihrem Werke über die Pathologie des Rauschbrandes haben Arloing, Cornevin & Thomas eine große Anzahl von Forschungen zur Kenntnis gebracht, deren praktisches Ziel die Entdeckung einer Schutzimpfung gegen den Rauschbrand war und durch welche thatsächlich mehrere geeignete Methoden hierfür ausfindig gemacht wurden. Von den verschiedenen Wegen, auf denen eine Immunisierung von Rindern sich erreichen ließ, erscheint zunächst die **intravenöse Impfung mit virulenten lebenden Keimen (bazillen- und sporenhaltiger Fleischsaft)** bemerkenswert. Die genannten französischen Forscher fanden, dass das Rauschbrandvirus, wenn es in der Quantität von 1—6 ccm Muskelsaft direkt in eine Vene eingespritzt wird, keine tödliche, sondern nur eine vorübergehende Erkrankung (ohne lokale Anschwellungen, lediglich febrile Allgemeinreaktion) zu bewerkstelligen pflegt und nach einmaliger solchen Impfung die Tiere schon immun gegen subkutane oder intramuskuläre Impfung sich erweisen. Dasselbe Virus tötet bei subkutaner Applikation gewöhnlich die Tiere schon bei einer Dosis von $^1/_4$—1 ccm, sicher bei größeren Dosen, wie auch bei Anwendung von mehr als 10 ccm die intravenöse Impfung todbringend sein kann. Die frappant einfache Methode intravenöser Schutzimpfung, von den Entdeckern in der Praxis mit Erfolg an mehreren hundert Rindern probiert, wurde indes wenig ausgeführt, da sie eine besondere Vorsicht erheischte und riskiert war, denn wofern bei der Prozedur der Injektion eine geringe Menge Impfflüssigkeit neben die Vene ins lockere Zellgewebe gerät, was sehr leicht passieren kann, besteht die Gefahr, dass eine ausgebreitete Rauschbrandanschwellung entsteht und das Tier dem Tode überliefert. Arloing, Cornevin & Thomas eruierten weiter, dass auch **intratracheale Injektion** virulenten Muskelsaftes nur eine vorübergehende immunisierende Erkrankung auslöst; auch hier aber giebt der schwer vermeidliche Zufall des Danebenlaufens einiger Tropfen Impfflüssigkeit Gelegenheit zu schwerer, tödlicher Infektion.

Den Erklärungsgrund für die Unschädlichkeit der beiden Impfungsarten liefert wahrscheinlich der Umstand, dass die Bazillen und Sporen des Rauschbrandes beim Eintritt in die Blutbahn und von der Lunge aus in die Blutkapillaren rasch durch die Blutflüssigkeit eine Trennung und Zerstreuung finden und so vereinzelt in abgeschlossenen Endothelröhren zirkulieren, während die Bedingungen für lokale Vegetation nur im lockeren intermuskulären und subkutanen Zellgewebe gegeben sind. Dass größere Quantitäten des Materials Schaden bringen, mag daran liegen, dass hierbei eben ganze Haufen Bazillen da und dort in Muskelkapillaren sich festlegen und wenn hierdurch in örtlicher Giftwirkung die Gefäßwand alteriert wird, die Bazillen in das Zellgewebe auszutreten vermögen. Wenn nämlich einem intravenös geimpften Tiere, solange sein Blut von den Rauschbrandbazillen bevölkert ist, Muskelkontusionen beigebracht werden, so entstehen an solchen, von der Impfstelle entfernten traumatisch lädierten Fleischteilen perniziöse Rauschbrandanschwellungen; der Rauschbrandbacillus findet offenbar in solchen gequetschten Stellen einen Ausweg aus den Blutgefäßen und vermehrt sich dann in dem sugillierten Gewebe.

Bei den Versuchen über das zur tödlichen Infektion nötige Quantum Rauschbrandvirus ermittelten Arloing, Cornevin & Thomas, dass kleine Dosen des natürlichen Virus auch bei **subkutaner Impfung** häufig den Tieren nur eine leichte Allgemeinstörung (gekennzeichnet durch vorübergehende Traurigkeit, Temperaturerhöhung, veränderte Fresslust) oder gar keine Alteration des Wohlbefindens nach sich ziehen und die betreffenden Tiere hiernach widerstandsfähig gegen spätere Einverleibung größerer sonst tödlicher Menge des Virus geworden sind. Ein exaktes Abmessen der nötigen kleinsten Dosis ist leider deshalb schwierig, weil sich dieselbe weniger nach Maß und Gewicht des Fleischsaftes als nach dem Sporengehalte, sowie der Toxizität desselben richtet und beides wechselnd ungleich in den Presssäften verschiedener Tiere ist; daher konnte diese Methode nicht praktikabel gemacht werden.

Für den Effekt subkutaner Impfung ist, wie Arloing, Cornevin & Thomas lehrten, auch die lockere oder dichte Beschaffenheit des Zellgewebes sowie die Lokaltemperatur der Impfstelle mit maßgebend. Je weiter vom Rumpfe entfernt eine subkutane Impfung mit virulentem Rauschbrandmaterial vollzogen wurde, desto geringer fiel die örtliche Reaktion aus.

Eine Impfung am distalen Schwanzende beim Rind, ganz an der Spitze der Schweifquaste bis zu 10 cm oberhalb derselben mit 10 bis 20 Tropfen virulenten Muskelsafts rief gewöhnlich nur mäßige Anschwellung ohne schlimmen Ausgang hervor; wurde aber die Impfung 20 cm über dem Schwanzbüschel, also näher zur Schwanzwurzel gemacht, so traten sowohl hier wie auch entfernt von der Impfstelle rauschbrandige Anschwellungen auf. Wenn durch Umhüllung des Schweifes mit schlechten Wärmeleitern die Temperatur lokal erhöht wurde, brachte die Impfung am Schweifende eine stärkere Reaktion. Beim Schafe, dessen Schweifhaut nicht so dicht wie beim Rinde den Wirbeln anliegt, sondern lockeres Zellgewebe als Unterlage hat, verursacht die Impfung an der Schweifspitze eine starke Anschwellung und Allgemeinerkrankung, durch Anbringung eines Eisbeutels kann indes die örtliche Reaktion hintangehalten werden. Das Zustandekommen der Immunität der am Schweife inokulierten Rinder wird damit erklärt, dass die Sporen oder Bazillen, welche in dem straffen und niedriger temperierten Bindegewebe

des Schweifes nur langsam sich vermehren, auch nur sparsam von der Impfstelle aus ins Blut und Fleisch gelangen, und dass so die immunisierende Reaktion der Gewebe Zeit hat, sich zu entwickeln. Auf den vorgenannten Versuchsergebnissen weiterbauend hat THOMAS eine sehr einfache praktische Methode ausgedacht, durch welche eine minimale Dosierung und ein verlangsamter Uebertritt des Virus in die Säftemasse des Körpers ermöglicht wird; es ist das die **Impfung mittels eines mit Rauschbrandvirus getränkten Fadens,** der subkutan am Schweife eingenäht wird (Vaccination par le fil virulent) 1896/97, 1900.

Die so präparierten Fäden sind von dem Erfinder Veterinärarzt C. THOMAS (Verdun, Frankreich, Departement de la Meuse) zu beziehen. Laut einer Fußnote des Werkes von NOCARD-LECLAINCHE (S. 433, III. Aufl.) wird zur Imprägnierung des Fadens ein mittelst Passage durch den Frosch abgeschwächtes Virus verwendet (ursprünglich benutzte THOMAS natürliches Virus, nämlich Fleischsaft vom Rinde, oder von geimpften Meerschweinchen).

Der Faden ist in ca. 3 cm lange zu einem Bündel geordnete Stückchen, die mit einer kleinen Messingklemme zusammengehalten werden, hergerichtet. und wird mit einer besonderen Impfnadel das Bündel unter die Schweifhaut geschoben, was sehr leicht von statten geht. (Früher verwendete THOMAS zweierlei Vaccin an Fadenstücken, die quer durch die Schweifhaut eingezogen wurden). Der Preis des Impffadens für zehn Impfungen beträgt 4 fr., die zugehörige Impfnadel 2 fr. 50.

Bei diesem Verfahren, welches nach Angabe des Autors an mehr als anderthalb Millionen Rindern mit bestem Erfolge ausgeführt wurde, wird durch die entzündliche Exsudation, die der Fremdkörper hervorruft, allmählich der daran getrocknete Saft gelöst und werden successive kleine Portionen des Virus resorbiert. Es soll in dem Faden, den man an Ort und Stelle belassen soll, geradezu eine lokale Kultur der Rauschbrandbazillen sich entwickeln, derart, dass ein 1 ganzes Jahr inseriert gebliebenes Fadenstück noch imstande ist, bei Impfung ein Meerschweinchen in 24—50 Stunden zu töten. Die Immunitätsreaktion bei den Rindern ist so gering, dass die Tiere keine wesentliche Störung des Allgemeinbefindens erleiden; Impfrauschbranderkrankung soll selten vorkommen (? s. später).

Die vielseitigen Studien von ARLOING, CORNEVIN & THOMAS über die biologischen Eigenschaften des Rauschbrandbacillus führten sodann zur Kenntnis, dass auf diversen Wegen, durch chemische und thermische Einflüsse eine **Abschwächung** bezw. **Modifikation des Rauschbrandvirus** erzielt werden könne, welche dasselbe in einen brauchbaren Schutzimpfungsstoff verwandelt. Als die zweckmäßigste Art der Herstellung eines solchen erwies sich eine bestimmte mehrstündige **Erhitzung des sporenhaltigen Materials** (Fleischsaft).

Der bei 32—40° C rasch auf Tellern getrocknete Fleischsaft enthält stets Sporen, die in diesem Zustande ein Jahrzehnt lang virulent bleiben und hohe Hitzegrade auszuhalten vermögen, ohne abzusterben. Um geeigneten Schutzimpfungsstoff daraus zu machen, haben die genannten Forscher folgendes auf die **Bereitung zweier Impfstoffsorten** (eines schwächeren **I. Vaccin** und stärkeren **II. Vaccin**) gerichtete Verfahren eingeschlagen. Es wird der getrocknete vom Teller abgekratzte Fleischsaft mit Wasser angefeuchtet und im Oelbade ein Teil davon (I. Vaccin) 6 Stunden auf 100—104° C, der andere (II. Vaccin) auf 85—90° C erhitzt. Das hierbei wieder trocken gewordene Material wird in einer

Kaffeemühle fein gemahlen und in Papierkapseln aufbewahrt. Zur Impfung wird es unter aseptischen Kautelen (ausgekochte Utensilien) in einem Mörser mit abgekochtem Wasser zur Lösung gebracht, durch ein Leinwandstück filtriert und die hiermit gewonnene rötlichbraune Flüssigkeit gelangt dann zur subkutanen Verimpfung. Dieselbe wird am Schweife vorgenommen, indem nach Abscheren der Haare drei Handbreiten oberhalb des Schweifendes eine als Troikar geformte Kanüle unter die Haut geführt wird und nach Abnahme des Troikarstifts mit der Injektionsspritze die entsprechende Dosis Impfstoff (1—2 cg des Pulvers) zur Injektion kommt; durch temporäres Anlegen eines Bindfadens wird das Zurückfließen des Impfstoffes aufgehalten (Einzelheiten siehe Hess, Kitt 1886, Leclainche-Nocard 1903). Der II. Vaccin wird 10—14 Tage nach der ersten Impfung etwas tiefer, zwei Handbreit oberhalb des Schwanzendes in derselben Weise appliziert.

Diese 1883 publizierte Impfmethode ist im Laufe der letzten 20 Jahre an mehreren hunderttausend Tieren ausgeführt worden und liegen zahlreiche statistische Mitteilungen von Strebel, Hess, Sperk, Suchanka, Hafner, Hutyra vor, welche in der Gegenüberstellung der Häufigkeit der Rauschbrandfälle bei nichtgeimpften auf denselben Rauschbrandweiden gesömmerten Tieren deutlich für den prophylaktischen Wert des Verfahrens sprechen.

Eine zusammenfassende von Strebel ausgerechnete Statistik über die in verschiedenen Ländern mit Lyoner Impfstoff in den Jahren 1884—1894 ausgeführten doppelten Schweifimpfungen registriert, dass von 325 892 Rindern 185 Stück (= 0,56 ‰) an Impfrauschbrand umgestanden sind und in der Folge noch 1245 Tiere an spontanem Rauschbrand erlagen (0,38 % oder 1 Stück auf 262).

Von den 325 708 Impflingen wurden 129 705 mit 234 560 ungeimpften Tieren auf denselben Weiden gesömmert; von den ersteren fielen 550, dagegen von den Ungeimpften 4136 Stück dem Rauschbrande zum Opfer (0,42 : 1,76). Das Mortalitätsprozent war sonach bei den Schutzgeimpften $4\frac{1}{2}$mal kleiner als bei den Nichtgeimpften.

Insofern die zweimalige Vornahme der Impfung am Schweife etwas umständlich ist (die Tierbesitzer können auf den Alpen das Vieh oft schwer an den zwei Impfterminen zusammenbringen, die Tiere gebärden sich widerspenstig gegen die etwas schmerzhafte Prozedur) lag es nahe, eine Vereinfachung des Verfahrens anzustreben, einmal durch Applikation des Impfstoffes an der Schultergegend, woselbst die Injektion leichter von statten geht, zweitens durch nur einmalige Impfung mit einem in der Virulenz gerade die Mitte zwischen I. und II. Vaccin haltenden Virus. Beide Variationen haben teils günstige, teils ungünstige Resultate gehabt, Anhänger und Gegner gefunden. Arloing, Cornevin & Thomas hatten das Postulat solcher Vereinfachung schon in Erwägung gezogen, aber als unsicheres und gewagtes Unternehmen gedacht. In der Schweiz wurde die Schulterimpfung mit dem Lyoner sonst zur Schweifimpfung benutzten Stoff probiert, hatte anfangs zufriedenstellenden Verlauf, wurde aber aufgegeben, da späterhin ziemlich viel Impfrauschbrandfälle bei solcher Anwendungsweise in Erscheinung traten. Ueber gute Ergebnisse berichtete Suchanka.

Brémond in Oran hat in den Jahren 1886—1895 mehr als 50 000 Rinder mit nur einmaliger Schulterimpfung und zwar mit Lyoner II. Vaccin

geimpft, während GUILLOD & SIMON auch die Brusthaut (M. iliospinalis) als Applikationsstelle wählten.

Verschiedene Versuche über die Tenazität der Rauschbrandsporen führten mich darauf, dass ein zur Schutzimpfung dienliches abgeschwächtes Virus auch durch 5—6stündiges Erhitzen bei 97° in strömendem Wasserdampfe in einfacher Weise sich präparieren lässt. (Diese Methode ist von Mc FADYEAN bestätigt worden, l. c. 1890, p. 347.)

Getrocknetes Rauschbrandfleisch, in einer Kaffeemühle zu Pulver gemahlen und in flachen Glasschalen dem strömenden Dampfe ausgesetzt, pflegt bei 5—6stündiger Erhitzung oft noch derart virulente Sporen zu enthalten, dass es in der Dosis von 2—6 dcg Schafe an Rauschbrand tötet, in kleineren Dosen aber immunisierende und leicht febrile Reaktion verursacht. Mit solchem Impfstoff wurden in der Praxis seit 1890 zahlreiche Versuche gemacht, die in überwiegender Mehrheit zufriedenstellende Ergebnisse hatten, teilweise aber auch Misserfolge (s. später).

Es sind 1890 in Oesterreich bei der einmaligen Impfung mit dem in Wasserdampf abgeschwächten Impfstoffe von 1167 inokulierten Rindern ein Stück, von 2803 ungeimpften Rindern 44 Stück an Rauschbrand gefallen (SUCHANKA).

Im Jahre 1891 wurden durch SUCHANKA einmalige Impfungen an 1251 Rindern vorgenommen. Von den Impflingen ist kein Stück, dagegen sind von 2483 ungeimpften Tieren, welche neben jenen gehalten, resp. geweidet wurden, 27 Stück an Rauschbrand eingegangen (0,0 der einmal Geimpften, 1,08 Erkrankungs- und Verlustprozent der ungeimpften Tiere derselben Orte). Das günstige Ergebnis trat auch im engeren Verhältnis der Bezirke zur Schau.

Im Jahre 1892 sind 1694 Jungrinder einmal geimpft worden, nach der Impfung erlagen 2 Stück, später auf den Alpen wieder 2 Stück dem Rauschbrande. Von den nichtgeimpften Tieren gingen 65 zu Grunde.

1892 wurden in Tirol (RIZZOLI) einmal geimpft 4970 Rinder. Die Impfung wurde zu einer Zeit gemacht, wo der Weidegang bereits eröffnet war; es fielen nach der Impfung 6 Stück und während Sommers 7 Stück von diesen Impflingen, somit 13 : 4970 oder 2,61 ‰. Nach den Mitteilungen RIZZOLIS ist hierbei zu berücksichtigen, dass 5 Fälle auf einer Alpe vorkamen, wo schon 8 Stück gefallen waren und vielleicht eine zur Zeit der Impfung schon geschehene natürliche Infektion vorlag, das gleiche soll bei weiteren zwei Fällen sich ähnlich verhalten, wonach eventuell nur 6 Verluste (= 1,17 ‰) zu rechnen wären.

Nach den gedruckten Berichten ZIMMERMANNS in Vorarlberg sind 1891 geimpft worden 3495 Stück, hiervon erlagen 8 Stück, während von 7842 Nichtgeimpften 171 dem Rauschbrande zum Opfer fielen. In Prozenten ausgedrückt wäre demnach die Sterblichkeit bei den Geimpften 0,25 und bei den Nichtgeimpften 2,18 %, oder bei ersteren ungefähr zehnmal geringer als bei letzteren.

Im Jahre 1892 ließ ZIMMERMANN bei 4820 Rindern die einmalige Impfung vornehmen, es sind hernach 15 Stück an Rauschbrand krepiert, hierunter 2 Stück an Impfrauschbrand, von nichtgeimpften 6993 Weidegenossen sind aber 132 Stück an Rauschbrand zu Grunde gegangen, wodurch 0,31 gegen 1,83 % stehen, also ungefähr sechsmal mehr Todesfälle bei Nichtgeimpften zustande kamen.

Ein den praktischen Wert der Schutzimpfung illustrierendes Resultat war in Oberbayern zu verzeichnen; hier impfte Kugler 52 Jungrinder, welche mit nur 5 ungeimpften Jungrindern und 5 über 4 Jahre alten Kühen auf die rauschbrandgefährliche Wallgauer Alm getrieben wurden. Während alle 52 Geimpfte von der Krankheit verschont blieben, sind von den ungeimpften 5 Jungrindern 3 Stück der Seuche erlegen.

Ein auffallendes Beispiel der Schutzwirkung ergab sich ferner in Sonthofen (Allgäu); hier wurden 1895 geimpft 1213 Stück (kein Impfrauschbrand), davon fielen später 7, während von 2637 Nichtgeimpften 88 Stück an Rauschbrand eingingen. Im Jahre 1896 wurden 800 geimpft (ohne Zufall), an Rauschbrand gingen hiervon 6 Stück zu Grunde, während von 3050 Nichtgeimpften 112 dem Rauschbrande erlagen.

Weiterhin haben die in Bayern mit in Wasserdampf abgeschwächtem Impfstoff an der Schulter (einmal) vorgenommenen Impfungen folgenden Verlauf genommen (laut amtlichen Berichtes der Königl. Kreisregierungen).

Es wurden geimpft	Rinder	davon fielen an Impfrauschbrand	an spontanem Rauschbrand	von gefährdeten Nichtgeimpften	fielen
1898	3135	—	7	5647	141
1899	4291	—	7	2534	59
1900	5321	1	16	5516	70
1901	6235	—	9	4650	79
1902	6535	—	16	4977	49

Ich habe diese Statistik etwas ausführlicher gebracht, da in mehreren, sehr polemisch gehaltenen Artikeln Strebels die Sachlage durch Zusammenlegung der mit verschiedenen Impfstoffsorten vorgenommenen Schulterimpfung ungünstig hingestellt wurde. Es ist ein Unterschied, ob man die Impfungsresultate in Bausch und Bogen nimmt, oder die einzelnen Jahrgänge und Impfbezirke auseinanderhält und nicht berücksichtigt, welche Impfstoffe verwendet wurden; schlechte Erfolge sind auch oft auf mangelhafte Ausführung der gegebenen Vorschriften zurückzuführen, welche nicht immer kontrolliert werden kann (siehe später »Misserfolge«).

In großem Umfange wurde die bloß einmalige Schutzimpfung an der Schulter in Nordamerika durchgeführt, wo laut eines von V. A. Nörgaard verfassten Berichtes ein bei 93—94° C in sechsstündiger Erhitzung präpariertes Fleischpulver Verwendung fand.

1898 wurden damit in acht Territorien 127 369 Rinder geimpft. Die jährlichen Verluste an Rauschbrand in den bezüglichen Bezirken wurden vordem auf 5—35% (im Durchschnitt 14%) geschätzt und waren zu Beginn der Rauschbrandsaison des Jahres 1897 (vor August) bereits 1,83—7,81%, im Mittel 3,63%, insofern 4589 Rinder der Seuche erlegen waren. Nach der Impfung kamen noch 700 Rauschbrandfälle, also bei nur 0,54% der Geimpften vom August 1897 bis April 1898 vor. Obgleich im Hinblick auf die frühere Zahl der Fälle dies Resultat als ein günstiges angesehen werden darf, giebt der Bericht der Meinung Ausdruck, dass ein noch besseres Ergebnis zu erwarten gewesen wäre, wenn nicht die teilweise mangelhafte Technik der Impfung dies hintangehalten hätte; die Impfungen wurden nämlich meistens von den Farmern, also Nichttierärzten ausgeführt.

Im Jahre 1900 sind 1 076 150 Rinder, im Jahre 1901 sogar 1 517 560 Rinder nach derselben Methode behandelt worden und minderten sich dadurch die Verluste auf 1%.

Die Möglichkeit einer **Schutzimpfung mit Reinkulturen** des Bacillus sarcophysematos bovis, welche zuerst von Kitasato an Meerschweinchen, von mir (1894) an Schafen und Rindern dargethan wurde, fand durch Leclainche-Vallée volle Bestätigung und wurde auch bereits in der Praxis mit ziemlich gutem Erfolge versucht. Es haben die in einfacher Bouillon hergestellten Kulturen gewöhnlich von vorneweg oder schon in wenigen Generationen so geringe Toxizität, dass die Dosis von 1 ccm nur Meerschweinchen rauschbrandkrank macht, für Schafe und Rinder aber selbst die Dosis von 3—5 ccm nicht todbringend, wohl aber immunisierend wirkt. (Mit Kulturen solchen Charakters wurden in Bayern 4501 Rinder geimpft, wobei 4 Stück an Impfrauschbrand gefallen sein sollen.) Spätere Versuche lehrten, dass die Wirksamkeit der gewöhnlichen Bouillonreinkulturen Ungleichheiten zeigen kann, insofern sich die immunisierende Wirkung bei wochenlangem Stehenlassen und mit der Zahl der Umzüchtungen verringert und auch nach den verwendeten Stämmen Differenzen bestehen. Bei Züchtung in Martinscher Bouillon ist nach Leclainche-Vallée die Virulenz in der Regel so kräftig und permanent, dass es nicht ratsam wäre, ohne weiteres derartige Kulturen als Schutzimpfungsstoff zu benutzen. Eine frische Martin-Bouillonkultur tötet in der Dosis von 1 ccm Schafe in 24 bis 36 Stunden, und mit 2 ccm konnte bei Schulterimpfung eine Kuh tödlich mit Rauschbrand infiziert werden; mit kleineren Dosen und älteren, durch Stehenlassen minder giftig gewordenen Kulturen wäre indes die Schutzimpfung möglich. Leclainche-Vallée fanden, dass solche virulente Kulturen durch zweistündige Erhitzung auf 70° so abgeschwächt werden, dass sie nur mehr große Meerschweinchen (300—650 g schwere) töteten (junge Meerschweinchen sind von Natur aus resistenter); bei zweistündiger Erhitzung auf 75—78° ist die Kultur in 1 ccm Dosis auch den großen Meerschweinchen nicht mehr todbringend. Die lebend gebliebenen Tiere erwiesen sich nach dieser Impfung so immun, dass eine 14 Tage später verimpfte Kultur, welche Kontrolltiere in 24 Stunden tötete, ihnen nicht schadet. Solche erhitzte Kulturen konnten Jungrindern ohne Gefahr an der Schulter in der Dosis von 2 ccm verimpft werden; es entstand keine lokale Reaktion, die Allgemeinstörung war unbedeutend und die betreffenden Rinder erlangten eine solide Immunität, denn sie blieben gesund, auch wenn man ihnen die virulentesten Reinkulturen am Thorax einspritzte. Durch die letztgenannte Kontrollimpfung erhöhte sich die Immunität derart, dass die Tiere sogar eine intramuskuläre Injektion von frischem Rauschbrandfleischsaft, welche sonst ein Rind in 36 Stunden tötet, vertrugen. Die betreffenden von Leclainche-Vallée mit Beispielen des Versuchsganges belegten Experimente zeigen, dass die Schutzimpfung mit Reinkulturen ein sehr zweckmäßiges und einfaches Verfahren sein kann.

Man bedient sich 5—8 Tage alter Kulturen, die fast nur Sporen enthalten, verteilt dieselben in starke Glasröhrchen, die zugeschmolzen und im Wasserbade auf 70° zweistündig erhitzt werden. Die lange Zeit dann aufbewahrungsfähige Kultur kann an der Schulter oder anderwärts subkutan oder selbst intramuskulär verimpft werden und genügt eine einmalige Impfung. Dabei kommen alle umständlichen Vorbereitungen, die man bei den pulverigen Vaccins treffen muss, in Wegfall; man bricht die zugeschmolzene Spitze der Glastube ab und kann den fertigen Impfstoff mit der Spritzenkanüle direkt aufnehmen.

Leclainche-Vallée sind der Meinung, dass man auch in der Praxis eine Nachimpfung mit virulenter Kultur ohne allzu großes Risiko unternehmen könne, wodurch die Immunität, wie erwähnt, ganz besonders hoch und perfekt würde.

Leclainche-Vallée empfehlen zur Herstellung passenden Rauschbrandimpfstoffes statt des Fleischsaftes, welcher häufig heterogene auch sporenbildende Keime enthält und somit stark verunreinigt sein kann, das Blut rauschbrandiger Tiere, bezw. eine Blutkultur zur Präparation des Impfpulvers zu nehmen.

Das Blut frischer Rauschbrandkadaver ist nämlich in der Regel frei von fremden Keimen; es enthält nur vereinzelte Rauschbrandbazillen. Wenn solches Blut unter aseptischen Kautelen dem Herzen entnommen und in Glasröhren bei Blutwärme 48 Stunden gehalten wird, bilden die Bazillen darin Sporen; man trocknet dann das Blut in Petri-Schalen im Brutofen (3—4 Stunden), erhitzt eine Partie 7 Stunden bei 102°, eine zweite Partie bei 92° und hat dann einen reinen I. und II. Vaccin.

Zur Herstellung von Kulturen in Pferdeblut wird das aseptisch entnommene Aderlassblut in Ballons gefüllt, mit Rauschbrandbazillen besät und der Glasballon unter Luftabsaugung zugeschmolzen. Im Brutofen wächst unter starker Gasentwicklung und mit Auflösung des Blutgerinnsels üppig die Blutkultur, sie ist reich an Sporen und wird durch die erwähnte Erhitzung in trockenes Impfpulver verwandelt.

Der bei 102° präparierte Blutimpfstoff (I. Vaccin) kann jungen Meerschweinchen in der Dosis von 5 cg schadlos verimpft werden; erst 10 cg töten Meerschweinchen von 100 g Gewicht. Der bei 92° präparierte II. Vaccin ist bei 2 cg Dosis noch ungefährlich, tötet aber bei 5 cg Dosis die Meerschweinchen (bei Zusatz von Milchsäure genügen 2 cg beider Vaccins, um Meerschweinchen an reinem Rauschbrand zu töten). Die mit den kleinen Dosen (2 cg) successive geimpften Meerschweinchen erlangen solide und dauernde Immunität.

Eine Grundregel der Rauschbrandschutzimpfung ist, dass man nur Tiere im Alter von 8 Monaten bis 2½ Jahren impft; nach den Untersuchungen von Arloing, Cornevin & Thomas ist nämlich bei den jüngeren, namentlich den noch auf Milchnahrung angewiesenen Kälbern, eine Immunität nicht oder nicht sicher zu erzielen. Arloing hat neuerdings wegen der Unsicherheit der Immunisierung als bessere Methode eine dreimalige Behandlung, jedesmal mit I. und II. Vaccin, also eigentlich sechs Impfungen empfohlen, nämlich die erste im Alter von 8—10 Monaten, die zweite, wenn die Tiere 20 Monate, die dritte, wenn sie 32 Monate alt sind.

Misserfolge der Impfungen mit Fleischvirus.

Impfungen mit lebenden Giftzellen haben immer etwas Unberechenbares an sich. Zahlreiche Faktoren können die Wirkung der Impfung beeinflussen und abändern. Bei den Schutzimpfungen gegen Rauschbrand sind wiederholt trotz sorgfältigster Ausführung nach bewährten Rezepten, und bei Verwendung von Impfstoffen, die bei Vorproben die beste, unschädliche Wirkung zu haben schienen, Malheurs vorgekommen, welche uns zeigen, dass allen derartigen Impfungen ein gewisses Risiko innewohnt. Man kann niemals einen günstigen Impf-

erfolg garantieren, da die Wirkung sich nach dem unbestimmbaren Sporen- und Toxingehalt des Impfpulvers oder der Kulturen und den Zufälligkeiten richtet, welche ein Auskeimen der Sporen im Gewebe und damit stärkere lokale Vegetation herbeiführen.

Die Umwandlung des Rauschbrandvirus durch Erhitzung in einen Schutzimpfungsstoff beruht nach Leclainche-Vallée darauf, dass die Keime noch ihr Toxin besitzen, dieses aber durch die Erhitzung alteriert oder modifiziert ist. Durch längere oder stärkere Erhitzung ganz entgiftete Sporen sind wirkungslos und geben keine Immunität.

Um den Sporen das Toxin zu nehmen, bedienten sich die französischen Forscher des Erhitzungsverfahrens; 5 Tage alte Kulturen der Bouillon Martin, in ganz gefüllten und zugeschmolzenen Röhren im Wasserbad einer Temperatur von 80—85° zwei- bis dreistündig ausgesetzt, sind für Meerschweinchen ganz ungiftig. Aber derart erhitzte Sporen haben ihre Kulturfähigkeit vollständig bewahrt, sie geben sofort wieder virulente Kulturen, nur im Gewebe keimen sie nicht aus. Dabei ist bemerkenswert, dass die ganz unschädlich gemachten Sporen, selbst wenn sie in großer Quantität eingespritzt werden, keine Immunität geben, weil sie durch Phagocytose rasch zerstört werden. Wie die histologische Untersuchung lehrte, werden diese Sporen von Leukocyten aufgepackt; oft sind 12—15 Sporen im Leibe dieser Zellen zu sehen. Es vollzieht sich die Phagocytose schon in 12—48 Stunden (auch bei intraperitonealer Impfung) und verbleibt subkutan nur ein kleiner entzündlicher Impfknoten, der nach 14 Tagen verschwindet. Die Masse der Sporen, welche solcher Art im Körper eines Meerschweinchens weggeschafft und als unschädlich ertragen wird, konnte auf 3—20 Millionen berechnet werden.

Das Zustandekommen der Phagocytose, Ausbleiben der toxischen Infektion und ebenso die Immunität erklärt sich, wie Leclainche-Vallée darthun, daraus, dass durch die Erhitzung das Toxin seine negativ chemotaktische Wirksamkeit einbüßt, bezw. das den Sporen momentan anhaftende Toxin zerstört wird. Es ist hierdurch die Zuwanderung der Leukocyten nicht mehr gehemmt und diese Zellen verzehren und vernichten die Sporen, ehe letztere auskeimen. Interessante Versuche zeigten nun, dass alles, was negative Chemotaxie wieder im Umkreis injizierter Sporen herbeiführt, so dass die Leukocyten an der Zuwanderung wieder gehindert werden, das Auskeimen der Sporen im Gewebe begünstigt, so dass die toxinfrei gewesenen Keime nunmehr eine tödliche Infektion durch rasche Wiedergewinnung ihrer Virulenz entfalten können.

Wenn z. B. zu inoffensiven reinen Sporen eine gewisse Dosis filtriertes Toxin (in minimo 1 ccm zu 1 ccm Sporen) gegeben wird, keimen die Sporen aus und das Tier erliegt dem Rauschbrande. Ferner bewirkt dasselbe die Zugabe von etwas Milchsäure, welche ausgesprochen negativ chemotaktisch die Leukocyten beeinflusst. (Früher glaubte man, die Milchsäure erhöhe die Virulenz abgeschwächter Sporen, der Effekt ist aber, wie Vaillard und Vincent, Massart und Bordet auch bei Tetanus gezeigt haben, der negativen Chemotaxie zuzuschreiben.) Von erhitzten Sporen, welche millionenweise vertragen werden, genügt eine zehnfach kleinere Dosis zur Erzeugung einer klassischen Rauschbrandinfektion, wenn ein Tropfen Acidum lacticum mit ein-

gespritzt wurde; die Meerschweinchen gehen in 18—24 Stunden zu Grunde und zeigen die massenweise ausgewachsenen Bazillen in dem hämorrhagisch infiltrierten Gewebe.

Die Bedeutung der Phagocytose für das Nichtzustandekommen der Infektion wurde durch das sinnreiche Experiment, mit sterilem Sande vermischte avirulente Sporen einzuspritzen, illustriert. Wenn die avirulente Sporenkultur mit Sand gemengt, dann getrocknet und verrieben wird, giebt das kleine Körnerklümpchen; werden solche subkutan eingespritzt, so entsteht fast immer eine tödliche Rauschbrandinfektion. Denn nur die auf der Oberfläche der Sandkonglomerate haftenden avirulenten Sporen konnten von den Phagocyten angegriffen und vertilgt werden, die zwischen den verklebten Sandkörnern eingeschlossenen haben in ihrer geschützten Lage in dem warmen Körpergewebe Zeit und Gelegenheit auszukeimen, und produzieren dabei wieder das tödliche Gift.

Das letale Ende der so geimpften Meerschweinchen erfolgt etwas später als gewöhnlich, nämlich in 3—4 Tagen. Wenn man die Sandbröckchen mit den avirulenten Sporen in kleine Papiersäcke gehüllt ins Gewebe bringt, sind sie vor Phagocytose noch mehr geschützt und keimen daher reichlicher und der Tod an Rauschbrand erfolgt schneller. Die Gasentwicklung ist dabei eine sehr beträchtliche, so dass die Haut in breitem Umfange abgehoben wird; in dem Säckchen findet sich die Stäbchenform des Infektionserregers und selten einige Leukocyten und die Aussaat des Inhalts giebt eine virulente Reinkultur.

Diese Experimente erklären, warum mechanische Einflüsse eine Infektion auch bei abgeschwächtem, bezw. zu Schutzimpfungsstoff hergerichteten Sporen begünstigen können, wie dies bei traumatischen Läsionen, Hämorrhagieen gelegentlich beobachtet wird.

Man weiß, dass die Assoziation mit anderen Bakterien ein Faktor ist, welcher das Zustandekommen einer Infektion oder toxischen Infektion zu begünstigen vermag. Da in rauschbrandigem Fleische verendeter Rinder gewöhnlich neben den Rauschbrandbazillen noch andere Mikrophyten vorhanden sind, wird, wie schon verschiedene Autoren mutmaßten, vielleicht von solch assoziierten Keimen der Ausbruch der Krankheit favorisiert (man könnte annehmen, dass solche Keime die Abwehreinrichtung der Phagocytose lähmen). Leclainche-Vallée untersuchten diese Frage, indem sie avirulente, thermisch beeinflusste Sporen mit diversen anderen Bakterien (Reinkulturen) zusammen einspritzten. Die Assoziation mit dem Bacillus rhusiopathiae suis, Bacillus coli und mehreren aus dem Darmkanal bezw. Chymus des Rindes gezüchteten Sorten verursachte keine Rauschbrandinfektion, dagegen veranlasste die Beigabe einer chromogenen Streptothrixart und eines nicht pathogenen Streptococcus und des Staphylococcus albus zu avirulenten Rauschbrandsporen teils schwere lokale Reaktion, teils typischen tödlichen Rauschbrand. Von den überlebenden Versuchstieren waren dann nur diejenigen, welche lokale Reaktion gezeigt hatten, immun geworden. Auch diese Versuche geben einen Fingerzeig, warum infolge der Schutzimpfung mit sogen. abgeschwächten Virus zuweilen Impfrauschbrand eintritt; es können solche favorisierende Keime bei unreiner Herrichtung der Impfemulsion, der Spritze, beim Einstechen in die Haut mit ins Gewebe kommen; es sind weiters in den nach der Methode Arloing, Cornevin & Thomas aus Fleischsaft hergestellten Vaccins oft diverse solcher assoziierter Keime, und wenn auch für gewöhnlich die-

selben keine Infektion bedingen, ist doch das Vorkommen einer solchen nicht ausgeschlossen, und die neuzeitlich öfters eingetretenen Misserfolge sind vielleicht weniger einer besonderen individuellen Disposition der Tiere als wie den zufällig assoziierten oder als Verunreinigung hinzugekommenen Keimen zuzuschreiben.

Leclainche-Vallée fanden beispielsweise in dem Lyoner Impfstoff (II. Vaccin) neben dem Rauschbrandbacillus einen dicken, dem Tetanusbacillus ähnlichen sporentragenden Bacillus und Streptokokken, Keime, welche ebenfalls die Erhitzung überdauern und gelegentlich Vereiterung oder Gangrän oder Rauschbrandmischinfektion bedingen können.

Die Inkonstanz der Impfstoffwirkung trotz gleichartiger Herstellung des Materials mag auch damit zusammenhängen, dass der Sporengehalt, die Sporenreife und die Toxizität des Fleischsaftes Verschiedenheiten aufweist, je nachdem das Fleisch von einem krepierten, oder von einem notgeschlachteten also entbluteten Tiere stammt, je nachdem ferner das Tier wenige Stunden oder 1—2 Tage krank war. Weiter spielt die Zeitdauer des Trocknungsprozesses und der währenddem gegebenen Temperatur (30—40°) eine Rolle, da in dem einen Falle mehr Dauersporen, in dem anderen weniger solche in dem Fleischsafte sich bilden.

Manche Fälle anscheinenden Impfrauschbrandes sind wohl einer bereits vor der Impfung erfolgten natürlichen, latenten Infektion zuzuschreiben.

Es ist mir thatsächlich vorgekommen, dass zwei Rinder, deren Impfung der Eigentümer wünschte, gerade einen Tag vor dem anberaumten Impftermine an Rauschbrand verendeten.

Da auch beim Impfrauschbrande die Muskelveränderungen nicht immer an der Impfstelle, sondern zuweilen ganz entfernt davon sich entwickeln, ist die Unterscheidung spontanen und Impfrauschbrandes jeweils nicht zu machen. Wo die Rauschbrandimpfung erst nach Auftrieb auf die gefährliche Weide, oder nachdem bereits einige Erkrankungsfälle in der Herde vorkamen, begonnen wird, ist es naheliegend, dass unter den Hunderten oder Tausenden von Tieren, die im Laufe einer Woche geimpft werden, schon eine Anzahl infizierter sich befinden kann.

Die Statistik ist reich an Mitteilungen unerklärlicher oder erklärlicher aber unerwarteter Misserfolge der an sich bewährten Methode. Eine Reihe derselben ist namentlich bei der Schulterimpfung beobachtet worden, wo das lockere Zellgewebe das größere Risiko giebt.

So ist beispielsweise in England ein Experiment (Mc Fadyean 1891) ganz unglücklich ausgefallen. Es wurden 15 Rinder in der letzten Woche des Dezember schutzgeimpft, innerhalb der nächsten 5 Tage krepierten 5 Stück an Impfrauschbrand (die Schwellungen gingen von der Impfstelle aus). Der nämliche Impfstoff hatte in 5 verschiedenen Herden (ebenfalls im Dezember) bei 48 Rindern ohne Schaden Verwendung gefunden. (Der Impfstoff war im Laboratorium des Edinburger Veterinary College präpariert. (Es war nicht anzunehmen, dass der Stoff in den wenigen Tagen, innerhalb welcher diese Impfungen auseinanderlagen, an Virulenz zugenommen haben konnte, die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens blieb mysteriös.) Nun wäre zu erwarten gewesen, dass die überlebenden, mit so wirksamem Stoff

inokulierten Tiere eine solide Immunität besaßen; aber es kam anders, ca. 2—4 Wochen nach der Impfung (14. und 24. Januar) gingen zwei der geimpften Rinder an offenbar spontanem Rauschbrande ein. Die Liste der Ueberraschungen war damit noch nicht geschlossen. Ein paar Woehen später krepierten noch drei nichtgeimpfte Tiere, welche mit den übrigen auf gleicher Weide sich befanden, an Rauschbrand. Die schlimme Wendung der Dinge war besonders deshalb fatal, weil der Besitzer der Tiere mehr aus Interesse am Experiment als aus Not die Impfung hatte vornehmen lassen, indem vorher innerhalb 20 Jahren auf seiner Farm nur zwei Tiere an Rauschbrand gefallen waren.

Leclainche-Vallée impften mit einer abgeschwächten Kultur, welche für Meerschweinchen ganz inoffensiv war (1 ccm), aber allerdings Schafe in 24 Stunden tötete (!), dagegen bei Probeimpfung an drei Rindern sich brauchbar erwiesen hatte, 40 Rinder hinter der Schulter (1—2 ccm); es verendeten alsbald 4 Stück an Rauschbrand, wobei die Anschwellungen entfernt von der Impfstelle auftraten und deshalb von den Autoren an eine latente vorausgegangene Infektion gedacht wird.

Nach Strebel waren unter 26545 mit Lyoner Impfstoff an der Schulter vorgenommenen Impfungen 181 Impfrauschbrandfälle (6,82 ‰) zu verzeichnen, im Jahre 1896 starben von 2618 so geimpften Rindern sogar 120 Stück = 4,55 % an Impfrauschbrand, weil offenbar, wie selbst Strebel mutmaßt, der Impfstoff zu virulent war.

In Niederösterreich kamen bei 6129 mit Lyoner Impfstoff an der Schulter ausgeführten Impfungen 40 Impfrauschbrandfälle (1895) vor; ebenda sind 1893 bei Verwendung von in Wasserdampf abgeschwächtem Virus unter 1429 Impfungen 12 Impfrauschbrandfälle verzeichnet worden.

Aber auch bei der Impfung am Schweife sind manchmal schon recht bedeutende Verluste infolge der Impfung zu verzeichnen gewesen.

Z. B. sind einem Tierarzte in Glarus von 132 geimpften Rindern 12 Stück = 9,1 % zu Grunde gegangen und nach einer Notiz des österr. tierärztl. Centralbl. 1896 (Nr. 6, S. 115) hat der aus dem Laboratorium von Arloing & Cornevin in Lyon bezogene Impfstoff in Tyrol so viel Erkrankungsfälle gebracht, dass man diesen Impfstoff aufzugeben sich genötigt sah (bei 6000 Impfungen 53 Misserfolge = 8,8 ‰).

Nach einer in dem Jahresberichte über die Verbreitung von Tierseuchen im Deutschen Reiche 1901 gegebenen Statistik hatte die Impfung mit imprägnierten Fäden in Elsass-Lothringen einen schlechten Erfolg; von 260 geimpften Rindern verendeten 22 an Rauschbrand, bei 5 Tieren starb das Schwanzende brandig ab.

Bei der praktischen Ausführung der Rauschbrandschutzimpfungen ergeben sich also sehr ungleiche Resultate in den einzelnen Jahrgängen, in den verschiedenen Impfbezirken, nach der Qualität der Impfstoffsorten, und nach der Technik, welche zur Ausführung kommt, bei welcher kleine Nebenumstände auch eine Rolle spielen. Eine mehrjährig erprobte Methode kann in einem anderen Jahre fehlschlagen und bei keiner der bisherigen Methoden, bei denen lebendes Virus allein verwendet wurde, kann man auf so konstante Erfolge rechnen, dass Impfrauschbrandfälle ganz ausgeschlossen wären.

Beispielsweise hat Strebel (S. 265 des 34. Bandes des Schweiz. Arch. f. Tierh.) über die ersten Versuche der Schulterimpfungen berichtet, dass 13022 Impfungen bloß fünf Rauschbrandfälle (= 38 ‰) im Gefolge

hatten, während die prozentuale Impfrauschbrandzahl bei den am Schweife geimpften Tieren beinahe die doppelte war. Wenn späterhin das umgekehrte Verhältnis eintrat und die Schulterimpfungen mit Lyoner und Berner Impfstoff schlecht ausfielen, so dürfte das doch mehr der Qualität des Impfstoffes zuzuschreiben sein, denn in Amerika sind über zwei Millionen Rinder an der Schulter geimpft worden und hat man diese Methode fortgesetzt, also wahrscheinlich keine ungünstigen Resultate gehabt (siehe oben Nörgard).

Fehlresultate der Rauschbrandschutzimpfung sind zweitens in der Richtung zu erwarten, dass der Schutz ein unzureichender ist.

Wie erwähnt kommt hier zunächst das Alter der Tiere in Betracht; bei Saugkälbern und Jungrindern bis zu 6, nach anderen Angaben bis zu 8 Monaten soll die immunisierende Wirkung der Impfung gleich Null oder minimal sein.

Die Verlustprozente der trotz Schutzimpfung im Laufe eines Jahres an natürlichem Rauschbrande erlegenen Tiere verkünden, dass nur ein Teil der Rinder genügend immunisiert wird, bezw. nur eine gewisse Widerstandsfähigkeit erreicht werden kann. Nach allem, was wir über die Abstufungen künstlicher Immunisierung wissen, erscheint es selbstverständlich, dass eine wiederholte Schutzimpfung höhere Grade des Immunitätszustandes schaffen muss, als eine einmalige bezügliche Reaktion, vorausgesetzt, dass der Impfstoff genügend virulent ist; bei zweimaliger Verwendung schwächerer Impfstoffe kann allenfalls die Widerstandsfähigkeit geringer sein als wenn nur einmal mit stärkerem Virus geimpft wird.

Nach Strebel hat sich beispielsweise die einmalige Impfung an der Schulter mit einem Impfstoffe, den ich im Wasserdampf präparierte, etwas stärker immunisierend gezeigt, indem von 34 852 Tieren nachmals 111 Stück (= 0,32 %) an Rauschbrand umstanden, während von 325 708 zweimal am Schweif geimpften Tieren 1245 (= 0,38 %), von 72 607 mit Lyoner und Berner Impfstoff geimpften 351 (= 0,48 %) erlagen.

Verschiedene Probeimpfungen (Hafner, Cotti, Mc Fadyean) haben gezeigt, dass bei doppelter Schweifimpfung nach Lyoner Methode nicht immer ausreichender Schutz gegenüber einer Kontrollimpfung gegeben ist und haben deshalb Cotti und Arloing eine weitere Wiederholung der Inokulation empfohlen.

Dass von der Art der Ausführung auch der Schutz, den eine Impfung geben kann, abhängt, ist selbstverständlich. In dieser Richtung scheinen, wie Strebels Mitteilungen andeuten, nicht selten willkürliche Abweichungen von der Vorschrift vorzukommen (z. B. ungleiche Dosierung, Zurücklaufen des Impfstoffs), die den Ausgang sehr beeinflussen und damit die Statistiken verschieben.

Die Prüfung des Immunitätszustandes bei Rauschbrand hat ihre Schwierigkeiten wegen der Unsicherheit der Bestimmung der tödlichen Minimaldosis.

Arloing, Cornevin & Thomas haben (l. c. S. 246) ausdrücklich bemerkt, dass man bei der Probeimpfung die Dosierung ins richtige Verhältnis zur Widerstandsfähigkeit der Tiere bringen muss, und dass man bei Kontrollimpfung der Schafe nicht über fünf Tropfen des frischen Fleischsaftes hinausgehen soll, beim Rinde

könne man bis zu zehn Tropfen injizieren. (Si l'on choisit le mouton, il ne faut pas dépasser la dose de cinq gouttes de virus naturel; si on opère sur le bœuf, ont peut arriver à dix gouttes.)

Dabei kommt es weiter darauf an, ob man den frischen Fleischsaft eines entbluteten oder umgestandenen Tieres, eines Impftieres oder eines natürlich verstorbenen Tieres hat, wie toxin- und sporenreich das Virus ist, und auch bezüglich der einzelnen Stämme des Rauschbrandes bestehen zweifellos Unterschiede. Die subkutane und die noch wirksamere intramuskuläre Impfung sind einerseits als eine forcierte Infektion anzusehen, welche dem natürlichen Infektionsmodus nicht gleichzusetzen ist. Bei größerer Dosierung (1—3 ccm) passiert es leicht, dass Tiere, welche schon einmal eine Kontrollimpfung überstanden haben, also als gutimmunisiert gelten können, doch noch dem Rauschbrande erliegen. Anderseits begegnet es nicht selten, dass gar nicht schutzgeimpfte Rinder verhältnismäßig hohe Dosen eines Fleischsaftes ganz unbehelligt vertragen, welcher anderen Rindern, sowie Meerschweinchen und Schafen prompt tödliche Rauschbranderkrankung brachte.

Ich habe solche individuelle Immunität öftere Male bei Dosierungen von sogar 5—20 ccm einer aus trockenem Fleischpulver gefertigten Impfemulsion an Jungrindern beobachtet, die als Kontrollrinder figurieren oder zu Unterrichtszwecken rauschbrandkrank gemacht werden sollten. Es kann also passieren, dass bei den Probeimpfungen die schutzgeimpften und die nichtschutzgeimpften Rinder am Leben bleiben, oder sogar einige schutzgeimpfte zu Grunde gehen und das Kontrollrind am Leben bleibt. Der Impfstoff war in letzterem Falle bewiesen virulent, aber die negative Disposition des Kontrolltieres machte einen Strich durch die Rechnung.

Auch Mc Fadyean machte bei Impfversuchen die Wahrnehmung, dass Kontrollrinder trotz gründlicher Inokulation mit notorisch virulentem Material gesund blieben.

Rauschbrandserum.

Im Jahre 1893 und weiterhin 1899 habe ich eine Reihe von Experimenten unternommen, welche zeigten, dass vom Schafe, von der Ziege, vom Pferde und Rinde sich ein Immunserum gegen Rauschbrand gewinnen lässt, wenn man diese Tiere durch intravenöse und auch subkutane Injektionen mit Virus (toxisch infektiösem Fleischsaft) entsprechend den von Behring, Ehrlich u. a. für Tetanus u. s. w. ausgearbeiteten Grundsätzen vorbehandelt. Das Blut der mit Rauschbrandfleischsaft traktierten Tiere wird schon nach wenigen Injektionen so gehaltreich an Antikörpern (z. B. wenn in 5—10 Impfungen ca. 50 bis 100 ccm verabreicht wurden), dass das Serum in der Dosis von 50, 20, 10 oder bloß 5 ccm Schafe (das beste Versuchstier) gegen eine sonst tödliche subkutane Impfung ($^1/_2$—1 ccm virulenten Fleischsaft) zu schützen vermag. Ein Höhertreiben der Immunität der serumliefernden Tiere gelingt leicht und verstärkt entsprechend die Schutzwirkung des Serums; doch ist der Uebergang zu größeren Dosen vorsichtig zu machen, da gelegentlich auch eine Ueberempfindlichkeit eintritt und die schon immunisierten Tiere einer subkutanen Impfung mit einem neuen Stamme Rauschbrandvirus oder bei größerer Dosis erliegen (besonders empfindlich ist die Ziege). Am besten scheint das Präparieren der Serumtiere durch kurz aufeinanderfolgende (alle 3—8 Tage) Impfungen

mit kleinen Portionen (5—20 ccm für Pferd und Rind) frischen Rauschbrandsaftes zu gelingen.

In ähnlichem Versuchsgange arbeitend, bestätigten Duenschmann 1894 durch Versuch an Kaninchen, Arloing 1900 und namentlich Leclainche-Vallée 1901 durch Versuche an Schafen und Rindern die Möglichkeit einer Serumschutzimpfung gegen Rauschbrand. Letztgenannte Autoren konnten mit 1—5 ccm Pferde- und Ziegenserum auch Meerschweinchen gegen Impfrauschbrand immunisieren und konstatierten, dass die passive Immunität bei diesen kleinen Versuchstieren erst nach ca. 12 Stunden eintritt und nur etwa 8 Tage dauert. Eine Mischung von Virus und Immunserum im Verhältnis von 5 cg gepulvertem Fleischsaft und 1 ccm Ziegenserum oder 1—5 Tropfen frischen Saftes mit $1/_2$—3 ccm Pferdeserum war wirkungslos; es wird also das Virus in genannter Todesdosis vom Serum neutralisiert (nicht bei größerer Todesdosis und anderem Verhältnis z. B. nicht bei 2 Tropfen Fleischsaft zu $1/_2$ ccm Serum), aber die Melangeimpfung hinterlässt, wie Leclainche-Vallée und auch Arloing zeigten, keine Immunität.

Die effektive Schutzwirkung des Serums gegen eine innerhalb 1 bis 5 Tagen vorgenommene subkutane Impfung mit tödlichen Quantitäten Fleischsaft und der Umstand, dass bei solcher Nachimpfung mit lebenden Giftzellen die sonst kurzdauernde passive Immunität in eine solide aktive Immunität sich wandelt, giebt die Aussicht, dass eine Vorimpfung mit Serum und unmittelbar folgende Nachimpfung mit Virus zu einer praktischen Schutzimpfung verwertbar sei; es ließe sich dadurch wahrscheinlich die Gefahr und Zahl der Impfrauschbrandfälle wesentlich verringern. Nach meinen an Schafen vorgenommenen Versuchen ist dies in der That realisierbar und Arloings Studien haben das Verfahren bereits so vervollkommnet, dass über das passendste Verhältnis der beiden Impfstoffe Direktiven gewonnen sind. Dasselbe richtet sich natürlich nach dem Titer der Serumart und nach der Virulenz der lebenden Giftzellen.

Von einem Serum, welches in der Dosis von 1 ccm $1/_2$ ccm frisches Virus neutralisiert, braucht man zur Impfung eines Rindes 15—20 ccm und zur Nachimpfung 0,5 ccm Virus. Um die zur Impfung nötige Quantität Serum auf das Mindestmaß zu beschränken und Impfrauschbrand thunlichst auszuschließen, präparierte Arloing zur Nachimpfung zwei abgeschwächte Vaccine, die etwas stärker als die gewöhnlichen Vaccine sind. Diesen beiden Impfstoffen gegenüber genügt vom Serum genannten Titers schon 0,1 ccm. Man würde also, um 10 Rinder zu immunisieren, nur 2 ccm brauchen und so impfen, dass jedes Rind zuerst 0,1 ccm Serum und dann gleich 0,01 ccm Virus I, nach einigen Tagen wieder 0,1 ccm Serum und Virus II an beliebiger Körperstelle subkutan erhält.

Solche Simultanimpfung lässt sich noch weiter variieren und kombinieren, z. B. auch mit der Methode Thomas (Verwendung eines virusgetränkten Fadens). In der begründeten Annahme, dass die einzelnen Rauschbrandvirusstämme Unterschiede aufweisen und es Mittelformen zwischen malignem Oedem und Rauschbrand giebt, sowie wegen des Umstandes, dass man es in Rauschbranddistrikten und bei sog. Impfrauschbrandfällen häufig auch mit Wundbrand (Geburtsrauschbrand) zu thun hat, habe ich eine ambovalente oder plurivalente Schutzimpfung probiert. Es wurden durch fortlaufende intravenöse Injektionen mit diversen Stämmen genannter Infektionserreger (bezw. Fleischsaft von Rauschbrand, Wund-

brand, Geburtsrauschbrand, Gasphlegmone u. s. w.) Rinder immunisiert. Das Blutserum des derart präparierten Tieres immunisierte in der That bei einer Dosis von 20—50 ccm Schafe gegen eine subkutane Impfung von $^1/_2$ ccm eines frischen virulenten Fleischsaftes, der die eine oder andere Bazillenart oder alle die betreffenden Sorten Infektionserreger so reichlich enthielt, dass Kontrollschafe bei der im Gemisch halben Dosis prompt verstarben. Zur Nachimpfung kann die Modifikation gewählt werden, einen mit den Sporen vieler Stämme Rauschbrand und Wundbrand getränkten Faden unter die Haut zu ziehen oder bezügliche gemischte Trockenpulver zu verwenden.

Es sind über die Frage ob eine für Rauschbrand erzielte Immunität auch gleichzeitig gegen Wundbrand besteht und umgekehrt schon von Duenschmann und Kitasato Experimente angestellt worden; Duenschmann erhielt vom Kaninchen ein sowohl gegen Rauschbrand wie gegen Wundbrand immunisierendes Serum, Kitasato dagegen sah die gegen Rauschbrand immunisierten Meerschweinchen bei der Kontrollimpfung mit malignem Oedem erliegen. Der positive Erfolg Duenschmanns erklärt sich, wie Leclainche-Vallée darlegen, daraus, dass der Fleischsaft an Rauschbrand verendeter Meerschweinchen rapid von Oedembazillen bevölkert wird, und wenn man Tiere mit solchem Safte behandelt, so werden sie gleichzeitig gegen beide Infektionen immunisiert, liefern also ein Serum, welches ebensowohl gegen Rauschbrand, wie gegen Wundbrand zu schützen vermag. Kitasato hingegen arbeitete mit Reinkulturen des Rauschbrandbacillus, daher seine Versuchstiere nur gegen diesen immunisiert wurden. Mehrfach wiederholte, mit Oedembazillen verschiedener Herkunft (vom Pferd, Meerschweinchen, Menschen) unternommene Versuche von Leclainche-Vallée hatten immer das Ergebnis, dass Meerschweinchen, welche mit großen Dosen (5—10 ccm) Rauschbrandserum gegen Rauschbrand immunisiert waren, durch einen Tropfen septische Flüssigkeit (malignes Oedem) ebensoschnell getötet wurden wie nicht vorbehandelte Tiere (24 Stunden nach der Serumimpfung kontrollgeimpft). Auch Tiere, welche mittelst pulverisierter Rauschbrandvaccins oder Reinkulturen des Rauschbrandes immunisiert waren, erlagen der Impfung mit Wundbrand.

Das Rauschbrandimmunserum kann auch kurativ lebensrettende Wirkung äußern (eig. Vers.), nach Arloing besonders bei intravenöser Applikation noch 9 Stunden nach der Impfung mit Virus, nicht mehr wenn 12 Stunden verstrichen sind.

Ehe die hier besprochenen Serumimpfungen in die Praxis eingeführt werden, sind selbstverständlich noch ausgedehnte Probeversuche nötig.

Schutzimpfung mit Toxinen.

Nachdem es, wie Duenschmann und Roux gezeigt hatten, naheliegend war, dass das wirksame Prinzip der Rauschbrandbazillen in dessen Toxizität beruhe und die immunisierende Reaktion durch Wirkung solcher toxischer Substanzen herbeigeführt werde, habe ich 1899 dem Gedanken Ausdruck verliehen »es sei nur eine Frage der Zeit, dass eine ungefährliche Toxin- oder Serumimpfung auch beim Rauschbrande die anderen Methoden ablöst« *).

*) Die Erwähnung dieses auf Grund einiger Versuche gehegten Gedankens erlaube ich mir nur, weil Schattenfroh in einer Publikation (Sep.-Abz. S. 3) irrtümlich aber eigens hervorhebt, dass in keiner meiner Arbeiten von der Giftproduktion der Rauschbrandbazillen die Rede sei (vergl. a. Monatsh. f. Tierheilk., 1896, Bd. 8).

Diese Idee wurde vor kurzem durch hochinteressante von Grassberger & Schattenfroh ausgeführte Studien der Verwirklichung nähergebracht. Es gelang beiden Forschern zunächst durch passende Zusammensetzung der Nährbouillon (Zusatz von vergärenden Substanzen, wie Zucker und milchsaurem Kalk) sowie durch Ergründung einiger biologischer Besonderheiten des Infektionserregers die Bedingungen zu eruieren, unter denen der Rauschbrandbacillus zu außerordentlich üppigem Wachstum und starker Toxinbildung in den künstlichen Kulturen sich anschickt.

Es haben weiters Grassberger & Schattenfroh ein Verfahren ausfindig gemacht, welches die bei den üblichen Filtrationsmethoden sich ergebenden Verluste des Toxingehaltes der Filtrate ausschaltet, indem sie statt der das meiste Toxin zurückhaltenden Filter Klärpulver verwenden; deren Benutzung befreit die Bouillonkultur von den lebenden Keimen ohne den Toxingehalt der keimfreien Flüssigkeit wesentlich zu mindern. Mit den reinen Giftlösungen, die in bestimmten Dosen bei Verimpfung die typischen anatomischen Veränderungen des Rauschbrandes (mit Ausnahme der nur von lebenden Bakterien verursachten Gasbildung) hervorrufen und tödlich giftig wirken, somit das echte Rauschbrandtoxin enthalten, konnten Grasberger & Schattenfroh bei geeigneter Dosierung eine Giftfestigung insbesondere beim Rinde erzielen. Bereits nach einmaliger Injektion, vorausgesetzt, dass stärkere Reaktionserscheinungen eingetreten waren, erwarben die Rinder einen merkbaren Schutz vor dem Rauschbrandtoxin, der sich nach 2 bis 3maliger Wiederholung der Behandlung in steigender Dosis wesentlich verstärken ließ. (Bei Meerschweinchen war eine Giftfestigung durch Toxinbehandlung nicht zu erreichen.)

Der Laboratoriumsversuch hatte die Hoffnung erweckt, dass es möglich sei, durch solche alleinige Toxinbehandlung Rinder gegen Rauschbrand widerstandsfähig zu machen und glaubte Schattenfroh eines Serums entraten zu können (Oesterr. tierärztl. Centralbl. v. 10. VIII. 1902; als aber die Sache in der Praxis versucht wurde, schlug sie ganz fehl (von 306 Impflingen gingen 23 an der Giftwirkung zu Grunde und erkrankten 40—50 Stück schwer). Daher beschritt Grasberger & Schattenfroh den Weg, doch ein Immunserum zu Hilfe zu nehmen.

Leclainche-Vallée, sowie Arloing war es schon aufgefallen, dass das Rauschbrandvirus in vitro bei Mischung mit Immunserum (in passendem Verhältnis) neutralisiert werde, das gleiche beobachteten Grasberger & Schattenfroh bei Zusammenbringung ihrer Giftlösung mit einem durch Toxinbehandlung der Tiere gewonnenen, deshalb als antitoxisch bezeichneten Serums*).

Während aber die genannten französischen Autoren Gemische von Serum und toxischer Kultur überhaupt wirkungslos, also auch keine Immunität gebend fanden, sind Schattenfroh & Grasberger zu Resultaten gekommen, nach welchen unschädliche neutrale Gemische von Serum-Toxinlösung eine aktive Immunisierung von Schafen und Rindern (auch bei Kaninchen gelungen) in Aussicht stellen. Die mit Toxinserum behandelten Tiere zeigten sich monatelang giftfest und liefern selbst ein antitoxinhaltiges Serum, haben also nicht

*) Letzteres ist nach Wirkungsart im Prinzip wohl dasselbe wie ein mittelst virulenter Fleischsaft- und Kulturimpfungen erlangtes antitoxisch-baktericides Serum, s. oben.

bloß passive Immunität erfahren, sondern eine immunisierende Reaktion durchgemacht.

Die für die Praxis in Betracht kommende Frage, ob die also immunisierten Tiere auch gegen Rauschbrandinfektion (also gegen lebende Giftzellen) widerstandsfähiger werden, konnte wegen der Schwierigkeit der Kontrolle (individuelle Ungleichheiten, s. oben) vorläufig nicht sicher entschieden werden. Ein Versuch am Rinde lehrte, dass ein Tier, welches bereits stärkeren Giftschutz besaß, trotzdem einer künstlichen Infektion mit Fleischsaft erlag (l. c. S. 78). Beim Schafe schien das Ueberstehen der Impfung größerer Giftmengen gegen Impfrauschbrand zu schützen, andererseits wurde aber auch bei Anwendung von Gemischen kein Impfschutz (gegen lebendes Virus) beobachtet (S. 80).

Bei Meerschweinchen brachte weder die Toxinimpfung noch die Toxinserummischung Schutz gegen Infektion, sondern nur das Immunserum allein war imstande auch diesen Tieren Resistenz zu verleihen. Es muss daher das Ergebnis einer größeren Reihe von Impfungen an solchen Rindern, welche im Weidegang der tellurischen Ansteckung ausgesetzt sind, abgewartet werden; in dieser Richtung ist in Oesterreich bereits begonnen worden, die Methode Grasberger & Schattenfrohs bei Weidevieh zu probieren. (Statt des Serumtoxingemisches [Melangeimpfung] kann vielleicht eine heterotope [getrennte], d. h. gleichzeitig an zwei verschiedenen Stellen applizierte Impfung von Giftlösung und Serum [auch Simultanimpfung genannt] dienlich sein [d. Ref.].) Da die Giftlösung sich exakter dosieren lässt, dürfte, wofern thatsächlich die gewünschte Resistenz gegen Infektion eintritt, die von Grasberger & Schattenfroh gefundene Modifikation einen großen Fortschritt und ein sehr praktisches Verfahren vorstellen, zumal die Giftlösung und das Serum anscheinend wenig teuer sich herstellen lässt und die Applikation an der Schulter sehr bequem ist. Ob man mit einem durch Toxinbehandlung präparierten Serum präventiv impft und hernach eine Giftlösung einspritzt oder mit einem durch toxisch-virulente Fleischsaftinfektionen vom Rind, Pferd u. s. w. gewonnenen Serum präventiv impft und dann heterotop gleichzeitig mit Arloingschem Vaccin oder mit einer kleinen Portion Fleischsaft nachimpft, wird sich ziemlich gleichbleiben. In beiden Methoden wird das Risiko der Impfrauschbrandfälle, wofern das Immunserum hochwertig genug ist, wesentlich verringert oder ist überhaupt das Verfahren ungefährlich geworden.

Vor kurzem hat Galtier (Journ. de Lyon, 31. Aug. 1903, Referat: Bull. vétér., v. L. Mallet, 15. Oktob. 1903) mitgeteilt, dass durch Mischung mit Lugolscher Jodlösung das Rauschbrandvirus zu einem Schutzimpfungsstoff modifiziert werden könne.

Bei einer in Argentinien vorkommenden unter dem Namen la mancha dort bekannten Infektionskrankheit der Rinder fanden Lignières & Bidart einen Bacillus, welcher eine Mittelstellung zwischen den Rauschbrand- und Wundbranderregern einnimmt und dessen Eigenschaften solcher Art sind, dass Impfungen mit Kulturen u. s. w. dieses Bacillus auch gegen den Rauschbrand dienlich sein sollen (1903).

Litteratur.

Arloing, Cornevin, Thomas, Le charb. sympt. du bœuf, Paris (Asselin & Houzeau, 1887, 2. éd.). Diverse Einzelaufsätze: Compt. rend., 1882, 1883; Rec. de méd. vétér., 1880, 1881, 1883, 1884; Journ. de méd. vétér. de Lyon, 1882, 1883.

ARLOING, Serotherapie d. ch. sympt. Compt. rend., t. 130, 26. fév. 1900 et 9. avril; t. 131, p. 319. Soc. d. scienc. vétér. de Lyon, 1900, Nr. 6.
BÖHM, Woch. f. Tierheilk. u. Viehzucht, Bd. 37, Nr. 51.
DUENSCHMANN, Ann. Pasteur, 1894, t. 8, p. 403.
MC FADYEAN, Journ. of comp. pathol., 1891, März u. Dezemberheft.
GRASBERGER & SCHATTENFROH, Ueber das Rauschbrandgift. Leipzig u. Wien 1904 (Fr. Deutickes Verl.).
GUILLOD & SIMON, Rec. vét., 1892, p. 323.
HAFNER, Badische tierärztl. Mitt., 1887, Nr. 2.
HESS, Bericht d. Veterin.-Kongr. z. Bern 1895.
KITT, Der Rauschbrand, Centralbl. f. Bakt., 1887, Nr. 23. Beitr. z. Schutzimpf., Deutsche Ztschr. f. Tierm., Bd. 13. 1887. Vers. über einmalige Rauschbrandschutzimpf. II. Ser., Jahresber. d. Tierarzneisch. München 1886/87. Abschwächung durch ström. Wasserdämpfe, Centralbl. f. Bakt., 1888, Bd. 3, Nr. 48. Sammelreferat mit Origin.-Mitteil. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. (Stuttgart, Enkes Verlag), 1893, Bd. 4; 1896, Bd. 8; 1901, Bd. 13. Impf. m. Reink., 1894, Bd. 5. Serumimpf., 1899, Bd. 11. Bemerkungen z. d. Art. Stiebels, Schweiz. Arch., 1899, Bd. 41, S. 240: Woch. f. Tierh. u. Viehz., 1898, Nr. 12. Sitzber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol., München 1893, 3. Heft.
KITASATO, Ztschr. f. Hyg., 1889, Bd. 6, S. 105f.
LECLAINCHE-VALLÉE, Les accidents conséc. aux vaccinations. Ann. Past., 1902 août). Étude comp. d. vibr. sept. et de la bact. d. Charb. symp. Ann. Past., 1900; Rech. exp., ibid.
LIGNIÈRES & BIDART, Charkots Arch. de méd. expér. Paris 1903, juillet, Nr. 4.
NÖRGAARD, Blackleg in the Unit. St. Rep. of the Bureau of Anim. Ind. p. 1898. Washington D. C. Weitere Notizen, ibid., 1900, 1901.
NOCARD-LECLAINCHE, Les malad. microb. des animaux. III. édit., Paris 1903 (Masson Edit.).
ROUX, Ann. Past., 1888, II, p. 49.
SCHATTENFROH, Tierärztl. Centralbl. (Oesterreich), 1902, Nr. 28.
SPERK, Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1886, Nr. 17, 18.
SUCHANKA, Oesterr. Revue u. Monatsschr. f. Tierheilk., 1886—92.
STREBEL, Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1898, Nr. 1 u. 2. Schweizer Arch. f. Tierheilk., 1883—1892, Bd. 34, S. 265; 1896, S. 269; 1899, S. 110.
THEILER, Schweizer Arch., 1898, S. 103.
THOMAS, La vacc. d. l. charb. sympt. Repertoire de police sanitaire, 1900, p. 31. Separatprospekt d. Verf. 1897 u. 1900.

XXIV.

Immunität bei Rotz.

(Malleïn.)

Von

Dr. A. Wladimiroff,

wirkl. Mitglied des Kaiserl. Institutes für experimentelle Medizin zu St. Petersburg.

Die Ueberschrift dieses Kapitels entspricht nicht ganz seinem Inhalte. Es wäre vielleicht richtiger, ihn in die Worte **experimentelle Erfahrungen über den Rotz** zusammenzufassen; denn wir müssen einerseits an der Hand der Immunitätslehre auch gewisse Fragen über die Virulenz der Rotzbazillen, ihre Toxine u. s. w. besprechen, welche wir im zweiten Bande dieses Werkes nur gestreift haben; andererseits bildet das Malleïn, wenn auch den praktisch interessantesten Teil, so doch immerhin nur einen Teil des Abschnittes über die Diagnose des Rotzes.

Folgende Uebersicht des hier behandelten Materiales möge dem Leser die Orientierung in diesem Kapitel erleichtern.

I. Immunitätslehre beim Rotz.
  A. Natürliche Immunität resp. Empfänglichkeit.
  B. Beeinflussung der natürlichen Empfänglichkeit:
    1. durch Ueberstehen der Krankheit,
    2. durch Impfungen mit Rotzvirus,
    3. durch Toxine,
    4. durch spezifisches Serum,
    5. durch heterogene Substanzen.
II. Die Rotzdiagnose.
  A. Bakteriologische Diagnose,
  B. Diagnostische Impfungen,
  C. Malleïn,
  D. Diagnostische Injektionen heterogener Substanzen,
  E. Agglutination,
  F. Präzipitation.

I. Immunitätslehre beim Rotz.

A. Natürliche Immunität resp. Empfänglichkeit.

1. **Natürliche Immunität** gegen Rotz ist nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse nur zwei Säugetierarten eigen: dem Rind und der Hausratte.

Spontane Erkrankung des Rindes am Rotz ist noch niemals beobachtet worden, aber auch die Infektionsversuche schlagen meist völlig fehl (Renault & Bouley[227], Gerlach[87], Cadéac & Malet[40], Preusse[213] Prettner[212]) oder haben höchstens eine in Heilung ausgehende lokale Affektion (Hertwig, Sacharoff, Marcone) zur Folge.

Von der Unempfänglichkeit der Ratten hat sich Löffler experimentell überzeugt.

Unter den Vögeln ist spontane Erkrankung am Rotz bisher nicht bemerkt worden. Gegen Infektion mit Reinkulturen verhalten sich Hänflinge (Löffler) und Hühner (Löffler, Cadéac & Malet[40], Sacharoff[235]) ganz indifferent. Die Tauben reagieren nach Angaben der genannten Autoren mit örtlichen Veränderungen; zu einer Allgemeininfektion kommt es jedoch nicht, selbst nach Einführung des Rotzvirus in die Blutbahn oder in die Bauchhöhle.

Ein eigenes Verhalten dem Bac. mallei gegenüber zeigen die Frösche, indem sie selbst zwar nicht nachweisbar am Rotz erkranken, wohl aber die Bakterien bis zu 55 (Sacharoff[235]) und 68 (Schantyr) Tagen lebend in ihrem Organismus konservieren können.

Beiläufig sei erwähnt, dass Cao das Schicksal verschiedener Bakterien im Darm von Insekten und zwar von Käfern: Tentyria sardoa, Blaps mucronata, Pimelia bifurcata, P. sardoa (Sollier) und von Periplaneta orientalis, der gemeinen Küchenschabe, studierend unter anderem konstatiert hat, dass die Rotzbakterien den Darm lebend und virulent durchwandern.

2. Mit Ausnahme des Rindes besitzen alle unsere Haustiere eine größere oder geringere **Empfänglichkeit** für den Rotz und ebenso auch die übrigen Säugetiere, welche bisher in dieser Richtung geprüft worden sind. Die nicht immer vorhandene Uebereinstimmung der Autoren über diese Frage ist auf die schwankende Virulenz des verwendeten Impfmateriales, auf individuelle Verschiedenheit der Versuchsobjekte, sowie auf die Abweichungen im Infektionsmodus zurückzuführen.

Die Einhufer stellen das weitaus größte Kontingent an spontan erkrankenden Tieren, obwohl gerade das Pferd nicht zu den allerempfänglichsten gerechnet werden kann, da der Rotz bei ihm häufiger chronisch verläuft als akut. Beim Esel dagegen nimmt die Krankheit fast ausnahmslos einen akuten Gang; auch beim Maultier ist die akute und subakute Form häufiger als beim Pferde (Nocard & Leclainche).

Von den Wiederkäuern kommen hier nur Schafe, Ziegen und Kamele in Betracht; über andere Arten dieser Ordnung liegen keine Beobachtungen vor.

Die Schafe stehen den Rindern insofern am nächsten, als Spontanerkrankung an Rotz unter ihnen nicht vorzukommen scheint; selbst die künstliche Infektion ist Forschern wie Viborg[285], Renault & Bouley[227] (in der Versuchsreihe von 1842) und Hertwig nicht gelungen, auch Gerlach 1869 hatte einen Misserfolg zu verzeichnen. In den Fällen nun, wenn die Impfung anschlägt, tendiert das Leiden zu chronischem Verlauf (Csocor — über 4 Wochen, Renault & Bouley (1840 [226] — 5 und 6 Monate, Gerlach[87] — $7\frac{1}{2}$ Monate), obwohl offenbar auch akuter Rotz nicht ausgeschlossen ist (Gerlach 1869 — 15 Tage, Penchu — 8 bis 10 Tage). In letzterem Falle kann es bei Schafen zu generalisiertem Rotz kommen; die meisten der genannten Autoren, sowie Bollinger beschreiben jedoch vorwiegend nur Affektionen der Nasenschleimhaut und der Kehlgangsdrüsen.

Die Ziegen sind bei weitem empfänglicher für Rotz. Schon unter natürlichen Bedingungen können sie durch rotzige Pferde (nach Ercolani, Karsten-Harms und Koch) oder deren Stallräume (Trasbot) angesteckt werden. Zwar gelingt auch bei ihnen die künstliche Injektion nicht immer wie der Versuch von Gerlach[86], zum Teil derjenige von Hertwig zeigen, und ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann, jedoch liegen andererseits genügende positive Resultate vor (Prinz, Wirth, Hertwig, Bollinger[22], Viseur, Trasbot[272]), aus denen wir unter anderem auch ersehen, dass der Rotz bei Ziegen vorwiegend akut verläuft, wobei außer der Nasenhöhle meist auch die Lunge in Mitleidenschaft gezogen wird.

Beim Kamel ist ein sicherer Fall von Ansteckung durch ein rotziges Pferd von Petrowsky[200] beschrieben worden. Das Tier ging in 21 Tagen ein und zeigte bei der Sektion Knötchen und oberflächliche Geschwüre auf der entzündeten Nasenschleimhaut, hämorrhagische Lungenherde, Milztumor. Zwei andere, der gleichen Ansteckung ausgesetzte Kamele blieben gesund*). Schon vor dieser Beobachtung war es Dshunkowsky in unserem Institut gelungen, bei einem Kamel durch subkutane Impfung akuten Rotz zu erzeugen. Sofort nach der Infektion begann die Körpertemperatur zu steigen, erreichte am 4. Tage 40° C und blieb hoch bis zu dem am 13. Tage erfolgten Tode. Außer Infiltration und käsigen Herden an der Impfstelle mit sich daran schließender Lymphangoïtis und Lymphadenitis, wurden Pleuritis, pneumonische Herde und Knötchen in der Lunge gefunden. Die katarrhalisch affizierte Nasenschleimhaut trug zwar keine Geschwüre oder Knötchen, enthielt aber in ihrem Sekret reichlich Rotzbazillen. Das Blut war bakterienfrei.

Betreffend die Vielhufer liegen nur Erfahrungen über das offenbar sehr wenig für Rotz empfängliche Schwein vor. Von den älteren Forschern berichtet nur Spinola über einen gelungenen Impfversuch. Viborg[285] sowie Renault & Bouley[226] erzielten nur negative Resultate. Gerlach[86] sah bei 3 an der inneren Schenkelfläche infizierten jungen Schweinen die in der ersten Woche entstandenen Schwellungen an der Impfstelle und an den Leistendrüsen nach 12—14 Tagen wieder schwinden, und nur bei einem dieser Tiere fand sich noch nach $^3/_4$ Jahren als Residuum unter der Haut ein wallnussgroßer Knoten, dessen Natur jedoch nicht sicher festgestellt worden ist. Die späteren Versuche legen klar, dass bei gesunden kräftigen Schweinen Rotz auf dem üblichen Wege in der That nicht erzeugt werden kann. Entweder muss das Versuchstier bereits dekrepid sein, um der Infektion zu erliegen (Cadéac & Malet[39]), oder das Virus muss in besonders empfängliche Organe eingeführt werden; so gingen beide Ferkel, welche Sacharoff[235] in die vordere Augenkammer impfte, in 4—5 Tagen an allgemeinem Rotz ein, und ebensoschnell eines von zwei Tieren, denen er die Kultur durch Einstich in die Lunge gespritzt hatte. Subkutane

---

*) Neuerdings hat Petrowsky[201] weitere ausführliche Mitteilungen über seine Versuche an Kamelen (Camelus bactrianus und C. dromedarius) gemacht. Die Tiere erkrankten in allen (8) Fällen durch kürzeres oder längeres Zusammenleben mit manifest-rotzigen Pferden an Malleus und gingen in 8—80 Tagen daran zu Grunde. Die Ansteckung von Kamel zu Kamel kam nicht konstant zustande. Nach Impfungen von Reinkulturen (subkutan, in die Nasenschleimhaut und intravenös) trat immer (4 Tiere) akuter Rotz ein. Fütterungsversuche blieben erfolglos.

Aus derselben Arbeit Petrowskys geht hervor, dass es ihm gelungen ist bei einer Steppenantilope (Antilope saiga) durch subkutane Kulturimpfung in 2 Monate zum Tode führenden, generalisierten Rotz hervorzurufen.

Injektionen waren dagegen immer nur von unbedeutenden lokalen Veränderungen gefolgt. Bei den gefallenen Tieren konnten die Rotzbazillen aus allen Organen kultiviert werden.

Unter den Raubtieren ist die Familie der Katzen in hohem Grade für Rotz empfänglich, bedeutend weniger diejenige der Hunde. Von den übrigen Tieren dieser Ordnung kommen noch die sehr empfindlichen Igel in Betracht. »Ueber den Rotz bei Bären liegt nur eine kurze Notiz von LEISERING vor.«[155] Es handelte sich um Ursus maritimus.

Bei den Katzen kommt unter natürlichen Verhältnissen die Krankheit durch den Genuss von Fleisch rotziger Pferde zustande, wie GERLACH[86] und HERTWIG an sogenannten Anatomiekatzen konstatiert haben. Schon die ersten Impfversuche von LEISERING (1864) und CHRISTOT & KIENER (1888), sowie die ersten Fütterungsversuche von HERTWIG (1874) ließen erkennen, dass die Katzen außerordentlich leicht der Ansteckung mit Rotz erliegen. BOUCHARD, CAPITAN & CHARRIN bestätigten diese Thatsache, und die Schule von Charkow (LISSITZYN, MALZEFF[163] u. a.) kultivierte und verbreitete späterhin besonders in Russland die Impfung von Katzen mit rotzverdächtigen pathologischen Produkten zu diagnostischen Zwecken. Freilich gelingt die Infektion nicht bei allen Individuen, wie schon aus der Arbeit von KRAJEWSKY (1882)[129] hervorgeht. Kommt jedoch die Erkrankung zustande, so verläuft sie mit seltenen Ausnahmen sehr akut. MARIE[170] hat nach den Angaben einer Reihe von Autoren (LISSITZYN, MALZEFF[163], MIKRUKOFF, NONIEWICZ[191], POTAPENKO[208], WAGANOFF[289] u. a.) über 171 Fälle von Impfrotz bei diesen Tieren zusammengestellt, wobei sich unter anderem erwies, dass der Tod in 13% nach 1—5 Tagen, in 63% nach 6—10, in 12% nach 11—15, in 4% nach 16—20 Tagen eingetreten war. Bei den meisten Katzen folgt der Rotzinfektion zunächst ein Schanker an der Impfstelle, darauf aber Affektion der Nasenhöhle, der Lungen, der parenchymatösen Organe, häufig Arthritis und Hodenschwellung. Die Generalisation geht so schnell vor sich, dass man bisweilen schon am 2. Tage nach der Impfung die Rotzbazillen im Blute (MARIE[169]), noch sicherer in Milz und Leber (ANDRIANOPOLIT) nachweisen kann.

Löwen, Tiger und Leoparden erkranken in den Menagerieen an Malleus, wenn sie mit dem Fleisch rotziger Pferde gefüttert werden. Ein solcher Fall ist zuerst von LEISERING (1864) an einer Löwin konstatiert worden. Seidem ist die Zahl analoger Mitteilungen bedeutend gewachsen: BASSI (4 Fälle), ULLRICH (2 Fälle), DE SILVESTRY (5 Fälle), VINCENZO BRIGIDI[35] (7 Fälle), HERTWIG (4 Fälle), BENJAMIN (1 Fall), DUFFAUT (6 Fälle), WAGANOFF[290] (1 Fall), ABOLENSKY (3 Fälle). Außerdem hat BENJAMIN 2 mal, ABOLENSKY 1 mal Rotz an Tigern festgestellt, und letzgenannter Autor ebenso 1 mal an einem Leoparden. Die Krankheit verläuft bei diesen Tieren im wesentlichen ganz ebenso wie bei den Hauskatzen, meist akut und über den ganzen Organismus generalisiert. Klinisch fallen gewöhnlich zunächst Nasenausfluss, Hautschwellungen und Geschwüre auf und leiten den Verdacht auf Rotzinfektion

Die Hunde zeigen dem Rotz gegenüber ein eigenartiges Verhalten. Dass sie überhaupt der Rotzinfektion zugänglich sind, ist schon in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts erkannt worden (BURGESS, RENAULT, LEBLANC[143], KLENKE), jedoch ist der Grad ihrer Empfänglichkeit ein sehr wechselnder. Bei großen Versuchsreihen finden sich immer Exemplare, welche auf die Impfung überhaupt nicht reagieren (RENAULT &

Bouley[227], Decroix[55, 56], v. Chelchowski[45], Grünwald[90]). In der Mehrzahl der Fälle haftet die Infektion zwar, geht aber in Heilung aus (St. Cyr & Delarbeyrette, Gerlach[86], Hertwig, Galtier[81], Krajewsky[129], Laquerrière[139], Serzaloff u. a.); es kommt dann entweder nur zur Bildung von schankrösen Abszessen am Applikationsort des Virus, welche in 3—6 Wochen vernarben, oder es treten zeitweilig sekundäre Hautgeschwüre, Drüsenschwellungen, eventuell auch Nasenausfluss hinzu. Wie schon Galtier[81] richtig vermutet und Trasbot[274] sowie Balizky experimentell nachgewiesen haben, handelt es sich trotz des günstigen Ausganges um eine Allgemeininfektion mit Knötchenbildung in den inneren Organen; aber auch scheinbar unveränderte Organe können Rotzbazillen beherbergen, welche dort 6—8 Monate lang ihre Lebensfähigkeit bewahren (Balizky). In anderen Fällen (nach Izkowitsch 12 %) führt die Infektion zum Tode (Pütz, Reul, Decroix[56] u. a.), was Straus in Abhängigkeit von der eingeführten Bakterienmenge zu stellen geneigt ist, während Trasbot[273], Molkentin u. a. die geringere Widerstandsfähigkeit junger oder dekrepider Hunde für die Ursache halten. Ist der Verlauf akut, so dominieren Fieber, Hautgeschwüre, Affektion der Nasenschleimhaut; bei protrahiertem Verlauf gesellen sich Konjunktivaleiterungen, Gelenkentzündung, Durchfälle, Abmagerung hinzu. Spontane Erkrankung der Hunde am Rotz gehört offenbar zu den Seltenheiten. Lafosse und Pütz haben sie durch Zusammenleben mit rotzkranken Tieren entstehen sehen, in den übrigen beschriebenen Fällen (Nordström, Hamont, Trasbot[273], Mesnard) handelte es sich um Ansteckung durch Genuss malleösen Fleisches. Bemerkenswert in dieser Beziehung ist die von Krasnowsky beobachtete Masseninfektion in einer Meute von 28 Hunden, welche vom Kadaver eines krepierten Esels gefressen hatten, worauf 10 Tiere, und zwar nur die jungen oder geschwächten, an Rotz erkrankten und eingingen.

Ob der Wolf in seinem Verhalten zum Rotz dem Hunde gleicht, ist noch unentschieden. v. Chelchowski[46] glaubt an einer Wölfin einen Fall von Fütterungsrotz gefunden zu haben der mit Genesung endete.

Was den Igel, Erinaceus europaeus, betrifft, so hat Kitt[117] dessen große Empfänglichkeit für Rotz durch kutane Verimpfung von Reinkulturen auf halbwüchsige Exemplare bewiesen. Die Tiere gingen nach 6—14 Tagen mit Hautgeschwüren, Milztumor, Knötchen in Milz, Lunge (Leber) und mit Rotzbazillen im Blute ein. An Hoden, Nieren, Kopf wurden keine Veränderungen gefunden.

Die Ordnung der Nager bietet insofern ein besonderes Interesse, als sie eine große Anzahl kleiner, zu Laboratoriumsversuchen geeigneter Arten enthält.

Die Kaninchen stehen in ihrem Verhalten zum Rotz den Hunden ziemlich nahe. Obwohl auch bei ihnen vereinzelte Fälle von spontaner Infektion durch Zusammenleben mit rotzkranken Tieren beobachtet wurden (Rivolta, Bollinger[21]), so sind sie doch nicht besonders für diese Krankheit empfänglich. Nachdem der erste Impfversuch Schillings (1821) am Kaninchen positiv ausgefallen war, wollte er Renault & Bouley[227] und Gerlach[86] nicht gelingen; Siegmund und Brigidi[36] übertrugen wieder mit Erfolg Rotz (vom Menschen) auf Kaninchen. Die Mehrzahl der Forscher nun, welche diese Tiere zur Verimpfung malleösen Nasenschleimes, Eiters und dergleichen benutzt haben, mussten erkennen, wie ungleichmäßig dieselben hierauf reagieren (Colin, Reul, Unterberger, Friedberger, Galtier[80], Schäfer, Molkentin u. a.), und

selbst die Injektion von Reinkulturen zieht nicht immer mit Sicherheit eine Ansteckung nach sich (Babes[10], Sacharoff[235]). — In einer großen Anzahl von Fällen kommt es nur zur Bildung eines schankrösen Geschwüres an der Impfstelle, welches nach kürzerem oder längerem Bestande vernarbt (Schilling, Löffler, Kitt[116], Straus[267]); wenn aber der Rotzprozess nicht lokalisiert bleibt, so treten die üblichen Erscheinungen, wie Affektion der Nasenschleimhaut, Drüsenschwellungen, Knötchenbildung in Lunge, Leber, Milz hinzu (Colin, Bollinger[21], Unterberger, Friedberger, Kitt[116] u. a.). Die Krankheit dauert 5—57 Tage (Sacharoff[235]), kann sich aber bis zu 90 und 130 Tagen hinziehen (Bollinger[21]). — Besonders zu bemerken ist es, dass gerade bei Kaninchen bisweilen die septikämische Form des Rotzes beobachtet wird (Finger, Gamaleïa, Babes[10]), bei der die Tiere mit Rotzbazillen im Blute und in den Organen zu Grunde gehen, bevor es zur Bildung von Knötchen kommt. Vielleicht sind zum Teil hierauf die scheinbaren Misserfolge von Pütz und Siedamgrotzky zurückzuführen, welche die Kaninchen nach Infektion mit rotzigen tierischen Produkten an Septikämie fallen sahen.

Das Meerschweinchen ist gegenwärtig für den Rotz das Impftier par excellence, da es für diese Krankheit außerordentlich empfänglich, in Laboratorien leicht zu halten und relativ resistent gegen zufällige septische Infektion ist. Christot & Kiener und Peuch hatten bereits einige erfolgreiche Uebertragungsversuche auf diese Tiere ausgeführt, als Löffler in klassischer Darstellung seine Erfahrungen der Oeffentlichkeit übergab, welche er durch Subkutanimpfungen an einer Reihe von 85 Tieren gewonnen hatte. Zu dem von Löffler geschilderten Bilde des Rotzes bei Meerschweinchen haben von den späteren Untersuchungen nur noch diejenigen von Straus[266], der die Folgen der intraperitonealen Infektion studierte, etwas wesentlich Neues hinzugefügt. Höchstens wäre noch die zuerst von Kitt[122] gemachte Beobachtung zu erwähnen, dass einzelne Meerschweinchen eine — dieser Art sonst nicht eigene — Resistenz gegen Impfrotz an den Tag legen. — Nach subkutaner Infektion gehen die Tiere meist nach 3—6 Wochen zu Grunde; akut verlaufende Fälle bilden die Ausnahme und noch seltener tritt der Tod erst nach 2—3 Monaten ein. An der Impfstelle entsteht nach einigen Tagen eine teigige Geschwulst, welche sich allmählich in ein schankröses Geschwür verwandelt. Die regionären Lymphdrüsen schwellen bedeutend an und können gleichfalls abszedieren. In einzelnen Fällen gehen diese Erscheinungen wieder zurück und enden mit Vernarbung, in der Regel jedoch persistieren sie, und es gesellen sich zu ihnen Knotenbildungen an verschiedenen Stellen der Haut und der Muskulatur. Auch an den Gelenken der Füße bilden sich entzündliche Schwellungen mit Tendenz zur Vereiterung. Besonders charakteristisch ist bei männlichen Individuen die Lokalisation des Prozesses im Genitalapparat. Er beginnt mit Entzündung und Knötchenbildung in der Tunica vaginalis; die sonst frei beweglichen und meist in der Bauchhöhle gelagerten Hoden werden dadurch im Scrotum fixiert; sehr bald nimmt die Verbackung einen flächenhaften Charakter an und es kommt zur Bildung eines dicken käsigen Eiters, der die Blätter der Tunica vaginalis immer mehr zerstörend einerseits die Skrotalhaut, andererseits, wenn auch seltener, die Tunica albuginea in Mitleidenschaft zieht. Unter zunehmender Schwellung und Rötung des Hodensackes vollzieht sich oft der Durchbruch nach außen. Die Hodensubstanz abszediert weniger häufig, offen-

bar vorwiegend in den Fällen, wenn der Prozess nicht von außen auf sie fortgeleitet, sondern wenn sie selbst der Sitz metastatischer Rotzknoten ist. Die Affektion der Nasenschleimhaut gehört nicht zu den konstanten Erscheinungen (nach LÖFFLER nur in $^1/_3$ der Fälle). — Die Sektion zeigt fast ausnahmslos das Bild weitgehendster Generalisation des Rotzprozesses. Die parenchymatösen Organe: Lunge, Leber, besonders die stark vergrößerte Milz sind von größeren und kleineren Rotzknötchen durchsetzt, ebenso das Netz. Die Mehrzahl der Lymphdrüsen ist geschwellt, durchfeuchtet oder sogar zerfließlich. Das Mark der Röhrenknochen erscheint hochrot und enthält bisweilen Eiterherde. Derartige Herde können auch in den Gelenken und in der Muskulatur angetroffen werden. — Nach intraperitonealer Infektion verläuft der Rotz bei Meerschweinchen bedeutend akuter und führt gewöhnlich in 1 bis 2 Wochen zum Tode. Die Erscheinungen der Periorchitis beginnen, statt in der 2. Woche, schon am 2—3 Tage nach der Impfung, was STRAUS[266] zuerst bemerkt und als diagnostisch wichtig hervorgehoben hat. — Aus den geschlossenen Eiterherden und Knötchen, sowie in akuten Fällen aus dem Blut und der Milzpulpa lassen sich die Rotzbazillen direkt in Reinkultur gewinnen.

Die Hausmäuse werden noch bis jetzt in einigen Handbüchern (z. B. MACÉ, V. KORANYI) irrtümlicherweise kurzweg als immun gegen Rotz hingestellt. Schon die ersten Versuche, welche LÖFFLER, angeregt durch eine Notiz von ERCOLANI & BASSI, an weißen Mäusen ausführte, indem er ihnen Reinkultur subkutan injizierte, zeigten zwar, dass diese Tiere in der Regel einen hohen Grad von Resistenz besitzen, da bei ihnen die Impfstellen nach unbedeutender Eiterung in wenigen Tagen vernarben und auch die Sektion keine Veränderung an den inneren Organen erkennen lässt, dass aber dennoch die Regel nicht ohne Ausnahme bleibt, insofern als von 10 Versuchsmäusen eine 7 Wochen nach der Impfung Rotzknoten in der enorm vergrößerten Milz aufwies. KITT[118] erzielte in mehreren Versuchen an grauen und weißen Mäusen nur negative Resultate, ebenso FINGER an weißen Mäusen und auch LEO, wenn die Tiere nicht künstlich in ihrer Resistenz geschwächt waren. Dagegen sah BABES[10] 2 graue und 3 weiße Mäuse nach subkutaner Injektion virulenten Rotzmateriales in 8—17 Tagen mit enormer Hyperplasie der Milz und mit miliaren Knötchen resp. Abszessen in der Milz, bisweilen auch in der Leber zu Grunde gehen. Auch nach SHATTOK erliegen die Albinos in 2—3 Wochen einer Ansteckung vom Unterhautzellgewebe aus. Zu demselben Ergebnisse kam neuerdings auch GALLI-VALERIO bei einer weißen Maus, während er zwei farbige immun fand. Nach NOCARDS[181] Angabe ist die Kultur, deren sich ROUX zur Herstellung von Malleïn bedient, derart virulent für weiße Mäuse, dass sie sie in weniger als 30 Stunden tötet. Mithin kann von einer absoluten Widerstandsfähigkeit der Hausmäuse gegen Rotz nicht mehr die Rede sein.

Die Feldmaus, Arvicola arvalis, ist offenbar für den Rotz das empfänglichste Tier. »Für das Studium der Rotzbazillen dürfte es kaum ein geeigneteres Objekt geben« erklärte LÖFFLER nach seinen Experimenten an 70 Exemplaren von dieser Art. Nach subkutaner Impfung von Reinkulturen tritt der Tod in 2—11 (im Durchschnitt nach 3—4) Tagen ein. Außer Infiltration an der Impfstelle mit sich daranschließender Lymphangitis und Lymphadenitis wird bei der Sektion eine stark vergrößerte von zahlreichen prominierenden Knötchen durchsetzte Milz gefunden, ferner in der Leber kleinste eben noch erkenn-

bare graue Pünktchen, in der Lunge kleine lobuläre Verdichtungen, selten Knötchen. Bisweilen besteht eitrige Arthritis der Fußgelenke. Frei von Veränderungen bleiben Haut und Unterhautgewebe mit Ausnahme der Impfstelle, Nasenhöhle, Nieren, Hoden. Knötchen und Blut enthalten den Bac. mallei in Reinkultur. — Für die Bazillen der Mäuseseptikämie ist die Feldmaus nicht empfänglich (LÖFFLER), wohl aber für die Erreger anderer septischer Prozesse und daher nach GRÜNWALD[91] zu Kontrollimpfungen mit unreinen pathologischen Produkten, wie Nasenschleim, wenig geeignet.

Die Wühlratte, Arvicola terrestris, steht in ihrer Empfänglichkeit für den Rotz nach KITT[119] der Feldmaus ziemlich nahe. Sie geht in 4—10 Tagen nach der Impfung zu Grunde. Der pathologisch-anatomische Befund ergiebt in der Mehrzahl der Fälle nur Knötchenbildung in der Milz, seltener auch in der Lunge.

Die Waldmaus, Mus silvaticus, ebenfalls von KITT[118] geprüft, hat sich insofern als resistenter gegen Rotz erwiesen, als bei ihr die Krankheitsdauer nach der Impfung durchschnittlich 12—14 (Minimum 8, Maximum 33) Tage beträgt. Wiederum ist der enorme von feinen Knötchen durchsetzte Milztumor der hervorragendste Sektionsbefund.

Die Zieselmaus, Spermophilus guttatus, ist zuerst von KRANZFELD auf Anregung METSCHNIKOFFS zu Impfversuchen mit Rotz verwandt worden. Die Tiere gingen in 4—5 Tagen (ausnahmsweise in 10 Tagen) unter fast den gleichen Erscheinungen, wie diejenigen bei den Feldmäusen, zu Grunde. GAMALEÏA gelang es vermittelst Passage durch einige Tiere dieser Species die Krankheitsdauer bis auf 3 und 2 Tage herabzudrücken. Der Rotz verlief dann in der septikämischen Form ohne Knötchenbildung. — GRÜNWALD[91] machte darauf aufmerksam, dass die Zieselmäuse für zufällige septische Infektion außerordentlich empfänglich sind.

Der Hamster, Cricetus frumentarius, erliegt dem Rotz nach TARTAKOWSKY (Versuch an 4 Exemplaren) infolge von subkutaner Kulturimpfung nach 3½—7 Tagen mit Knötchenbildung in den parenchymatösen Organen, aber ohne Affektion der Nasenschleimhaut. Gegen Septikämieen soll er nicht besonders empfindlich sein.

Einige amerikanische Nagetiere werden, wie SALMON mitteilt, von MERRIAM als Ersatz für die verwandten europäischen Arten zu Rotzimpfungen empfohlen, so Arvicola riparius für A. arvalis, A. austerus für A. terrestris, Spermophilus Townsendi oder Sp. Richardsoni für Sp. guttatus.

Ueber den Rotz beim Präriehund, Cynomus Ludovicianus, liegt eine vereinzelte Beobachtung von LEISERING vor.

B. Beeinflussung der natürlichen Empfänglichkeit.

Eine dauernde Immunität gegen Rotz kann weder durch Ueberstehen der Krankheit erworben noch auch durch irgend welche künstliche Mittel erzeugt werden. Dieser Satz ist das Facit der bis auf den heutigen Tag gesammelten Erfahrungen. Damit ist die Möglichkeit einer gewissen Beeinflussung der natürlichen Empfänglichkeit in dem einem oder dem anderem Sinne nicht ausgeschlossen und lässt sich sogar, wie wir sehen werden, unter Umständen zu praktischen Zwecken ausnützen.

1. **Ueberstehen der Krankheit.** Die viel umstrittene Frage, ob beim Rotz überhaupt eine spontane völlige Genesung vorkommt, ist bereits von den älteren Beobachtern vielfach (CURTIS, HAUBNER, BOULEY[31], JOHNE[111], DEBRADE u. s. w.) bejahend beantwortet worden. Unter gegewissen klimatischen Verhältnissen, z. B. in Aegypten (MEYRICK) und in Südrussland (SEMMER[255]) scheint der Ausgang des chronischen Rotzes der Pferde in Heilung sogar ein nicht eben seltenes Vorkommnis zu sein. Häufig genug wird ferner von erfolgreicher therapeutischer Bekämpfung der Krankheit gemeldet; so verdient u. a. die Aussage NEIMANNS Beachtung, dem es bei 16 nachgewiesenermaßen rotzkranken Pferden durch geeignete Behandlung gelungen ist, vollständige (experimentell konstatierte) Wiederherstellung zu erzielen. Seit der Anwendung des Malleïns mehrt sich beständig die Zahl derartiger Mitteilungen (NOCARD[185, 186, 187, 189]).

Es fragt sich nunmehr, wie sich der Organismus der von Rotz genesenen Individuen einer neuen Rotzinfektion gegenüber verhält? In der entschiedensten Weise wider die Existenz einer erworbenen Immunität gegen Rotz hat sich NOCARD[188] ausgesprochen, und zwar nachdem er sich überzeugt hatte, dass drei jahrelang in seiner Beobachtung befindliche Pferde, welche an occultem Rotz gelitten hatten und darauf völlig genesen waren, sich von neuem per os mit Rotz infizieren ließen, ohne auch nur eine Steigerung ihrer natürlichen Widerstandsfähigkeit an den Tag zu legen. Hiermit bestätigte er experimentell die bereits 1843 auf Grund klinischer Erfahrungen von BOULEY[30] aufgestellte Lehre.

Wenn ein Individuum nach einmaligem Ueberstehen einer Rotzinfektion auch keine dauernde Immunität acquiriert, so dürfen wir doch nicht die Möglichkeit von der Hand weisen, dass seine Empfänglichkeit gegen das Malleusvirus unter Umständen, für eine kurze Zeit und bis zu einem gewissen Grade abgestumpft werden kann. Offenbar sind in diesem Sinne die Resultate zu deuten, welche CADÉAC & MALET[41] sowie NONIEWICZ[190] bei ihrem Reïnokulationsversuchen an von Rotz genesenen Pferden erhielten; insofern als die späteren Impfungen nur schwer hafteten und leicht verliefen. Auch LISSITZYN glaubt bei einem Kater, welcher, $3^1/_2$ Monate nach überstandenem Impfrotz von neuem infiziert, bedeutend später als das Kontrolltier zu Grunde ging, eine gewisse Steigerung der Resistenz konstatieren zu müssen.

2. **Impfung mit Rotzvirus.** Die in dieser Richtung ausgeführten Versuche der verschiedenen Forscher haben die widersprechendsten Resultate ergeben. Da es nicht möglich ist hier auf eine genaue Kritik derselben einzugehen, begnügen wir uns mit dem Hinweis auf die drei wichtigsten Faktoren, welchen ein Scheinerfolg im Sinne künstlich erzeugter Immunität zur Last gelegt werden muss. Es sind dies: ungenügende Virulenz des zur Kontrollinfektion benutzten Materiales, nicht sicher zum Ziele führende Infektionsmethode, zu kurzer Zeitintervall zwischen der präsumptiven Schutzimpfung und der Kontrollinfektion.

An dieser Stelle dürfte es angezeigt sein, einige Bemerkungen über die **Virulenzschwankungen des Rotzcontagiums** einzuschalten.

a) Eine Abschwächung der Virulenz tritt beim Bac. mallei wie bei der Mehrzahl der pathogenen Mikroorganismen infolge von andauernder Züchtung auf künstlichen Nährmedien ein, wovon sich KITT[116] schon 1885 überzeugen konnte. Auch in alten Kulturen ursprünglich vollkräftiger Bazillen findet, wie wir Bd. II, S. 723 erwähnt haben, ein Sinken der Virulenz statt.

Ueber die Wirkung einiger chemischer Agentien ist folgendes bekannt. Schwefligsaures Natron vernichtet nach Cadéac & Malet[12] selbst nach stundenlanger Einwirkung nicht die Virulenz des Rotzcontagiums, setzt sie aber herab, so dass die Inkubationsperiode für Meerschweinchen um mehr als das Dreifache verlängert wird, die Krankheit sich viel langsamer entwickelt und die Symptome weniger manifest sind. Cadéac & Malet vermuteten hierin ein Mittel zur Attenuation des Virus entdeckt zu haben. — Mozarsky unterwarf Rotzkulturen der Einwirkung natürlichen Magensaftes; hatte dieselbe 9 Stunden gedauert, so töteten die Kulturen Katzen in 12 Tagen, nach 24stündiger Einwirkung aber erst in $1^1/_2$ Monaten. — Bonome & Vivaldi[25] sahen durch minimale Zusätze von Kadaverin oder Neurin die Virulenz von Bouillonkulturen des Bac. mallei zurückgehen; um den gleichen Effekt durch Thymusdrüsenextrakt zu erzielen, mussten sie, vor Anlegung der zur Prüfung bestimmten Kulturen, die Nährbouillon zur Hälfte mit dem Extrakt versetzen. — Semmer[257] giebt an, dass die Rotzbakterien durch längeren Kontakt mit Blutserum von rotzimmunen Pferden oder mit Rinderserum geschwächt werden. Wahrscheinlich handelt es sich hier um dieselbe Erscheinung, welche Kleine durch Rindergalle hervorrief: es werden eben nicht alle Bakterien abgetötet, und die Zahl der übrigbleibenden ist zu gering um eine Infektion zustande zu bringen, somit käme die Wirkung der genannten Substanzen einer Verdünnung gleich. — Endlich hat Oskolkoff den experimentellen Beweis für die selbstverständliche Thatsache erbracht, dass das Malleïn keinen Einfluss auf die Virulenz des Rotzbacillus ausübt.

Von einer Virulenzherabsetzung durch Erwärmen auf 55° spricht Borowsky. Rotzkulturen, welche 6—10 Minuten dieser Temperatur ausgesetzt waren, wurden von Katzen anstandslos vertragen; hatte die Erwärmung jedoch nur 5 Minuten gedauert, so fand Infektion statt. Auch hier dürfte wohl eher von schnellerer oder langsamerer Abtötung als von Virulenzschwankungen die Rede sein.

Die Passage durch den Organismus gewisser Tiere soll ebenfalls das Rotzvirus schwächen. So spricht Galtier[81] von einer Attenuation desselben für Esel nach wiederholter Verimpfung auf Hunde, und Balizky nimmt an, dass im Organismus der Hunde überhaupt eine Schwächung des Virus stattfindet, sobald es sich länger als 2 Monate darin aufgehalten hat. Die Beobachtungen, auf Grund deren v. Chelchowsky[46] eine ähnliche Bedeutung dem Wolf zuschreibt, ist unzulänglich. — Nach Sacharoff[234] wird der Rotz nach fortgesetzter Passage durch Katzen weniger virulent für Pferde. — Finger teilt mit, dass er den Bac. mallei im Unterhautzellgewebe weißer Mäuse noch 24 Stunden nach der Impfung keimfähig fand, dass aber seine Virulenz schon nach 16 Stunden geschwächt war. Derselbe Versuch an immunisierten Kaninchen ergab nach 48 Stunden bedeutende Herabsetzung der Virulenz, während sich die Keimfähigkeit 76 Stunden lang erhielt.

Fraglos existiert eine ganze Reihe von Faktoren, welche imstande sind, die Virulenz der Rotzbazillen zu verringern, ohne sie ganz aufzuheben. Jedoch ist bisher kein einziges Mittel bekannt, um eine dauernde Mitigation des Rotzvirus zu erlangen.

b) Zur Steigerung der Virulenz ist vielfach die Tierpassage versucht worden. Sacharoff[234] giebt an, durch Ueberimpfung von Katze auf Katze die Virulenz des Rotzes für diese Tierart verstärkt zu haben; desgleichen Malzeff[163]. — Um die Virulenz rasch zu steigern empfiehlt Prettner[211] Durchführung durch Meerschweinchen; und zwar soll man das Material zum Weiterimpfen den Hodenschwellungen am 2. Tage nach der Infektion entnehmen, noch bevor es zur deutlichen Eiterbildung gekommen

ist. Auch Tröster[278] ist der Ansicht, dass durch Meerschweinchenpassage die Virulenz des Rotzes wenigstens für Meerschweinchen erhöht wird. — Von der Passage durch Zieselmäuse meldet Gamaleïa eine derartige Exaltation des Rotzvirus, dass es nicht nur bei Zieselmäusen selbst, sondern auch bei den relativ wenig empfänglichen Kaninchen die septikämische Form hervorruft. Auch fortgesetzte Passage durch Feldmäuse hebt nach Foth[74] die Virulenz des Rotzes so, dass diese Tiere nach subkutaner Infektion in 48—60 Stunden unter dem Bilde einer Septikämie ohne jede Lokalaffektion zu Grunde gehen. Endlich erzielte Nocard[189] ganz analoge Resultate durch intravenöse Ueberimpfung von Kaninchen auf Kaninchen.

Die Thatsache, dass wiederholte Impfungen mit Rotzvirus in Gestalt von Eiter oder Nasensekret die ursprüngliche Empfänglichkeit der Tiere vorübergehend herabdrücken können, war schon zu jener Zeit bekannt, als man noch zu diagnostischen Zwecken die sogenannte Autoinokulation oder Malleosation an rotzkranken Pferden ausführte. Es ergaben hierbei, wie Tscherning & Bagge, St. Cyr u. a. ausdrücklich hervorhoben, die nachfolgenden Impfungen häufig nur abortive Prozesse auf der Haut resp. Schleimhaut oder blieben wohl auch ganz resultatlos, ohne dass von einer dauernden Immunität der betreffenden Pferde die Rede sein konnte. Ganz analoge Beobachtungen liegen auch über wiederholte Hautimpfungen bei Hunden (Galtier[81], Serzaloff) und Kaninchen (Finger) vor. Von besonderem Interesse sind die folgenden Versuche von Straus[267]. Er fand, dass Hunde nach intravenöser Injektion von Rotzkulturen nicht immer zu Grunde gingen, und zwar wenn die eingespritzte Kulturmenge recht klein gewählt war. Solche am Leben gebliebene Hunde vertrugen späterhin immer größere und schließlich »formidable« Dosen — indessen nur bei Einführung in die Blutbahn; denn bei nachfolgender Impfung an der Stirnhaut bekamen sie doch die bekannten lokalen Geschwüre. Auch Sacharoff[235] teilt eine ähnliche Beobachtung mit: Ferkel, welche nach einer ersten subkutanen Infektion am Leben geblieben waren, überstanden auch eine zweite Ansteckung unter die Haut, fielen aber in 4—5 Tagen an Rotz, wenn ihnen die Kultur in die vordere Augenkammer appliziert wurde.

Ueber angebliche erfolgreiche Immunisation mit abgeschwächtem Virus sind uns nur die Angaben von Sacharoff[234, 235] bekannt. Drei Füllen wurden subkutan mit Rotzkulturen geimpft, welche durch Katzenpassage abgeschwächt sein sollten, und, als zweien derselben nach völliger Wiederherstellung virulente Kulturen (vom Pferde) unter die Haut gespritzt wurden, entstanden nur schnell heilende lokale Prozesse.

3. **Toxine.** Rotztoxine verschiedener Darstellung sind wiederholt zu Immunisationszwecken versucht worden.

Das Toxin der Rotzbazillen gehört zu den endobakteriellen Giften; es wird nicht von den lebenden Zellen ausgeschieden, sondern erst nach deren Untergang an die Umgebung abgegeben. Gegen hohe Temperaturen ist dasselbe resistent. Aus diesen beiden Gründen brauchen wir auch im folgenden keinen Unterschied darin zu machen, ob die zu beschreibenden Versuche mit Filtraten mazerierter Rotzbazillen oder mit abgetöteten Bakterienleibern ausgeführt worden sind. — Zwischen der Virulenz der Rotzbazillen und ihrer Toxizität scheint kein Parallelismus zu bestehen. — Im allgemeinen gehört das Rotztoxin nicht zu den starken Giften. Zwar kann es bei kleinen Laboratoriumstieren, in sehr konzentrierter Form angewandt, den Tod herbei-

führen, für gewöhnlich hat es aber nur Erhöhung der Körpertemperatur und Pulsbeschleunigung (der nach GUINARD & ARTAUD eine Verlangsamung vorausgeht) zur Folge; eventuell gesellen sich hierzu in schwereren Fällen: allgemeine Niedergeschlagenheit, Krämpfe, Lähmungen, Stauungserscheinungen (FINGER, BABES[10]). Lokale Veränderungen an der Injektionsstelle bleiben bei normalen Individuen meist gänzlich aus oder bestehen höchstens in unbedeutender und kurzandauernder ödematöser Schwellung. Geringe Dosen des Giftes werden von gesunden Tieren ohne jegliche krankhafte Erscheinungen vertragen. — Eine Abstumpfung gegen steigende Rotztoxinmengen kommt nicht selten zustande: andererseits gelingt es aber auch bei geeigneter Versuchsanordnung, die natürliche Empfindlichkeit gegen das Toxin zu erhöhen (WLADIMIROFF[296]).

GALTIER[83] hat gezeigt, dass auf chemischem Wege, und zwar durch Terpentin (s. Bd. II, S. 742) abgetötete Rotzbazillen bei Meerschweinchen keinen immunisierenden Effekt haben.

Von 6 Meerschweinchen, denen KLEPZOFF durch Trocknen bei 36 bis 38° getötete Rotzkulturen wiederholt subkutan injiziert hatte, waren 4 nicht resistenter gegen eine nachfolgende Infektion geworden, eins der Tiere ging verspätet (erst nach 3 Monaten) an Rotz zu Grunde, und das letzte genas, nachdem es schwer an den Folgen der Kontrollimpfung gelitten.

Immunisierungsversuche mit Rotzkulturen, welche durch Erwärmen auf 60 resp. 62° getötet waren, haben KLEINE und SADOWSKY angestellt. Ersterer arbeitete mit Meerschweinchen und erzielte ausschließlich negative Resultate. Letzterer verwandte vier Katzen, von denen nur eine die Kontrollimpfung überstand, sowie ein Füllen, welches successive 15—20—30 ccm der erwärmt gewesenen Bouillonkultur subkutan eingeführt erhielt und, 20 Tage nach der letzten Einspritzung infiziert, keine Rotzsymptome erkennen ließ. Eine spätere Nachprüfung der Immunität dieses Tieres hat offenbar nicht stattgefunden.

Auch bei höheren Temperaturen abgetötete Rotzbazillen sind nicht imstande, die natürliche Empfänglichkeit der Tiere zu tilgen. So sah FINGER bei Kaninchen, denen er sterilisierte Kulturen intravenös injiziert hatte, Impfungen mit virulentem Material nur dann abortiv verlaufen, wenn sie gleichzeitig oder bald nach der präventiven Injektion stattfanden, während sie 3—6 Wochen später intensive örtliche Reaktion und tödliche Allgemeinerkrankung zur Folge hatten. Die analogen Versuche SACHAROFFS[237] an Katzen, Pferden, Kaninchen und Meerschweinchen ergaben ebensowenig günstige Resultate.

Der letztgenannte Forscher experimentierte in der gleichen Richtung auch mit dem Filtrat von Rotzkulturen, ohne jedoch bessere Erfolge dabei zu erzielen, was in vollem Einklange mit den Erfahrungen steht, welche über das verbreitetste Rotztoxin, das Malleïn, vorliegen. Zwar ist in den neunziger Jahren — offenbar unter dem Einflusse der Tuberkulinbewegung — mehrfach (HELMANN, BABES[9], SEMMER u. a.) die Ansicht ausgesprochen worden, dass das Malleïn für Pferde immunisierende und heilende Wirkung besitzt; jedoch ist dem sofort von anderer Seite (NOCARD[189], BONOME & VIVALDI[26], SCHINDELKA[249] u. a.) entgegengetreten worden. Zur Beurteilung dieser Frage möge folgendes Beispiel dienen. SEMMER[257] teilte mit, dass er zu Immunisationszwecken bei Pferden, mit kleinen Gaben beginnend, die subkutane Malleïndosis bis auf 100 ccm gesteigert habe. Nach Beibringung von ca. 500 ccm in 4—8 Monaten konnten die so behandelten Pferde mit den virulente-

sten Kulturen geimpft werden, ohne jemals an Rotz zu erkranken. Diese Beobachtung ist so weit ganz richtig; als wir jedoch eines dieser Pferde späterhin mit dem rotzigen Nasenausfluss eines anderen Pferdes fütterten, sahen wir bei ihm den floridesten Rotz entstehen. Den gleichen Wert dürften wohl auch die positiven Immunisierungsergebnisse von Babes[9] an Meerschweinchen haben, sowie die Resistenzsteigerung, welche Bonome & Vivaldi[26] durch Malleïn bei dieser Tierart erzielt zu haben mitteilen. An Katzen sind alle derartigen Versuche (Semmer[254], Borowsky, Oskolkoff) fehlgeschlagen.

Ein eigenartiges Toxin hat Bonome dargestellt, indem er Rotzbazillen 15 Tage lang in Rinderblutserum hielt, welches er darauf filtrierte. Dieses Filtrat soll an rotzinfizierten Meerschweinchen Heilwirkung gezeigt haben.

4. **Spezifisches Serum.** Die ersten serotherapeutischen Versuche beim Rotz stammen von Semmer[254], welcher an Katzen und Meerschweinchen die Wirkung des Serums von mit Malleïn »immunisierten« Pferden prüfte, freilich ohne etwas damit zu erreichen. Nach ihm verwandten Hell & Toeper das Serum rotzkranker Pferde zu Schutz- und Heilzwecken, angeblich mit Erfolg besonders in den Anfangsstadien. Ihre Heildosis, welche sie den Pferden wiederholt (2—3 mal) subkutan einspritzten, betrug 100 ccm. Babes, Rigler & Podasca behaupten, dass mit wachsenden Dosen von Malleïn, Morvin und abgetöteten Rotzkulturen behandelte Tiere, insonderheit Esel, ein Serum liefern, welches eine präventive Wirkung besitzt und auch den schon ausgebrochenen Rotz der Meerschweinchen zur Heilung bringt.

Mehrfach sind Versuche gemacht worden, Rinder zur Serumpräparation zu benutzen. Jewseïenko verwandte das Serum eines dreimonatlichen Ochskalbes, welches er durch subkutane Malleïninjektionen (in Summa 20 ccm) vorbehandelt hatte, bei einem Pferde mit Nasen- und Lungenrotz. In $2^1/_2$ Monaten soll infolge der Behandlung Heilung eingetreten sein. Nocard[189] dagegen teilt mit: »Zwei Kühe, von denen die eine in 5 Monaten gegen 300 ccm Rohmalleïn, die andere wiederholte Injektionen von durch Hitze getöteten Bazillen erhalten hatte, lieferten ein Serum, welches jeglicher kurativen oder präventiven Wirkung gegenüber dem Meerschweinchenrotz bar war«. Dasselbe berichten Aruch & Petrini von dem Serum eines Kalbes, dem sie zuvor Rotzkulturen intravenös beigebracht hatten.

5. **Heterogene Substanzen.** Schon 1807 stellte Viborg[286] einen Versuch an, bei dem er sich überzeugte, dass Kuhpockenimpfung Pferde nicht vor Rotzinfektion schützt. Trotzdem hat noch neuerdings Borowsky in der Pockenlymphe einen Antagonisten des Rotzes gesucht, — selbstverständlich vergebens.

Die spezifische Wirkung, welche Bonome & Vivaldi[25] dem Kadaverin und dem Thymusdrüsenextrakt zuzuschreiben geneigt sind, ist höchst fragwürdig, denn ihre Immunisierungsversuche an Katzen und Meerschweinchen haben nur negative Resultate ergeben; aber auch der therapeutische Wert der genannten Substanzen ist, wenn überhaupt vorhanden, offenbar ein minimaler.

Auch der Brown-Séquardsche Hodenextrakt, mit dem Uspensky von 4 rotzigen Meerschweinchen 2 geheilt zu haben angiebt, ist nach übereinstimmender Aussage von Sacharoff[238], Dietz und Lawrinowitsch kein Schutzmittel gegen den Rotz.

Der Umstand, dass Rinder gegen Rotzinfektion unempfänglich sind, brachte MALZEFF[165] auf den Gedanken, defibriniertes Rinderblut zur Immunisation von Füllen zu verwenden. Drei derselben, welchen er 250—270 ccm transfundiert hatte, überstanden eine darauffolgende Rotzinfektion, während zwei andere mit größeren Blutmengen vorbehandelte Füllen in 14—18 Tagen der Ansteckung erlagen. CHENOT & PICQ berichten, bei Meerschweinchen durch Rinderserum, vor und nach der Rotzinfektion appliziert, in $^7/_{10}$ der Fälle eine Heilung erzielt zu haben, welche jedoch keine Immunität für die Folgezeit zurückließ. Im Gegensatz hierzu fanden SEMMER[254], NOCARD[189], KLEINE das Rinderserum vollkommen wirkungslos, desgleichen ARUCH & PETRINI den Extrakt aus den Lymphdrüsen eines gesunden Kalbes.

Auch das Ziegenserum ist ohne Einfluss auf den Gang der Rotzinfektion (NOCARD[189]).

Eine Abschwächung der natürlichen Widerstandsfähigkeit hat LEO bei weißen Mäusen nach Fütterung mit Phloridzin konstatiert, welche bei diesen Tieren zur Entstehung von Zuckerharn führt. Von 49 diabetischen Mäusen gingen 47 an Rotz zu Grunde, während 48 Kontrollmäuse sämtlich der Infektion widerstanden.

II. Die Rotzdiagnose

Entsprechend dem Rahmen dieses Handbuches können wir auf eine Erörterung der klinischen und pathologisch-anatomischen Diagnose des Rotzes nicht näher eingehen, sondern haben uns auf den experimentellen Teil der Frage zu beschränken. Letzterem kommt eine um so größere Bedeutung zu, als das rechtzeitige Erkennen der Krankheit am Lebenden und ebenso die Beurteilung der Befunde auf dem Sektionstische sehr häufig mit den allergrößten Schwierigkeiten verbunden ist.

Es kommen dann zunächst die üblichen Bestimmungsmethoden in Betracht, welche uns die Bakteriologie und das Tierexperiment an die Hand geben. Jedoch auch diese können am Lebenden nicht immer Anwendung finden, da der Rotz, besonders bei Pferden, überaus häufig occult verläuft und es somit unmöglich ist, das erforderliche Material zu Aussaaten oder Kontrollimpfungen zu beschaffen. In solchen Fällen bleiben uns nur die Malleïninjektion und die Agglutinationsprobe als diagnostische Hilfsmittel übrig.

A. Bakteriologische Diagnose.

Die Beschaffung geeigneten Materiales zur bakteriologischen Untersuchung ist selbst bei manifestem Rotz nicht immer leicht. Wenn Eiter aus uneröffneten Abszessen oder Pusteln zur Verfügung steht, so kann man freilich fast mit Sicherheit darauf rechnen, den Bac. mallei von vornherein in Reinkultur auf den Aussaaten zu erhalten. Meistens ist man jedoch genötigt, sich mit unreinem Materiale aus offenen Geschwüren oder mit Nasensekret zu begnügen. In diesen Fällen ist die Beimengung heterogener schnellwachsender Mikroben oft so groß, dass selbst das Plattenverfahren nicht sicher zum Ziele führt, und man sich daher nicht auf die Aussaaten allein verlassen darf, sondern zugleich zu dem Tierversuch greifen muss.

Bei rotzverdächtigen Pferden giebt es noch einen besonderen Aus-

weg zu brauchbarem Untersuchungsmaterial zu gelangen. Der Umstand, dass bei ihnen bisweilen geschwollene Kehlgangsdrüsen das einzige greifbare Symptom darstellen, hat schon in der vorbakteriologischen Zeit HAUBNER, BOLLINGER[23] und GORDEJEFF auf den Gedanken gebracht, diese Drüsen zwecks anatomischer und mikroskopischer Untersuchung zu exstirpieren. Späterhin ist die Exstirpation mit nachfolgender Aussaat ihres Inhaltes auf Kartoffel von RIECK, RUDENKO, V. CHELCHOWSKY[45] u. a. als besondere diagnostische Methode geübt worden. RUDENKO geht in der Anpreisung dieses Verfahrens entschieden zu weit, wenn er behauptet, dass bei allen Formen des Rotzes durch Anlegen von Kartoffelkulturen sogar aus anscheinend unveränderten Kehlgangsdrüsen die Diagnose gestellt werden kann; denn die alte Regel, dass überhaupt einem negativen Ergebnisse keine entscheidende Bedeutung zukommt, ist für den gegebenen Fall durch die Arbeiten von MALZEFF[163], NOCARD[180], SALMON bestätigt worden, welche bei notorisch rotzkranken Pferden auf diesem Wege den Bac. mallei nicht kultivieren konnten. Immerhin kann die Exstirpation der vergrößerten submaxillaren Lymphdrüsen unter Umständen, wie VIOLET, LAHNE u. a. gezeigt haben, gute Dienste leisten, wenn das so gewonnene Material auf empfängliche Tiere verimpft wird.

Obgleich am Kadaver die bakteriologische Diagnose der etwa zweifelhaften pathologischen Veränderungen im allgemeinen leicht auszuführen ist, so kann sie doch unter Umständen überaus schwierig sein und sogar völlig versagen. Handelt es sich z. B. um sehr junge translucide Lungenknötchen (des Pferdes), so muss man eine große Anzahl derselben sorgfältig verrieben zur Aussaat benutzen, denn, wie NOCARD[185] gezeigt hat, können unter Umständen aus 20 solcher Knötchen nicht mehr als 7 Kolonieen auf den Nährböden angehen. Das gleiche gilt von alten in Heilung übergehenden Rotzherden. Deshalb muss auch hier der Tierversuch mit der bakteriologischen Untersuchung Hand in Hand gehen.

Was den Nachweis der Rotzbazillen im zirkulierenden Blut anbetrifft, so haben wir bereits früher (Bd. II, S. 747) darauf hingewiesen, dass derselbe nur dann mit Aussicht auf Erfolg unternommen werden kann, wenn eine floride Rotzbakteriämie besteht. Eine solche kommt, wie weiter oben angegeben, in der That häufig bei gewissen Impftieren z. B. Katzen, Feldmäusen, seltener bei Meerschweinchen, Kaninchen zur Beobachtung. Beim Menschen ist es einige Male gelungen, Rotzbazillen im Blute nachzuweisen (WASSILIEFF, WEICHSELBAUM u. a.), offenbar als gerade eine frische Dissemination dieselben vorübergehend in den Kreislauf geworfen hatte. Bei Pferden gehört die Anwesenheit von Rotzbazillen im Blut selbst bei akutem Verlauf der Krankheit zu den allergrößten Seltenheiten. Völlig haltlos ist die Behauptung NONIEWICZ'[192], dass bei rotzigen Pferden nach einer Malleïninjektion die Bazillen konstant im Blut auftreten und durch bloße Untersuchung von Ausstrichpräparaten nachgewiesen werden können. Wunderbarer Weise hat diese »NONIEWICZsche Methode« in GODSIAZKY sogar noch einen Vertreter gefunden, denn die von DEDIULIN[57] und in unserem Institut von TROFIMOFF ausgeführten exakten und mit Tierversuchen verbundenen Untersuchungen haben konstant nur negative Resultate ergeben.

Bezüglich der Kultivierungsmethoden können wir uns mit einem Hinweise auf die Ausführungen im II. Bande dieses Werkes begnügen

und wollen nur nochmals hervorheben, dass die Kartoffel derjenige Nährboden ist, auf dem das Wachstum des Bac. mallei in der charakteristischsten Weise zustande kommt. Die zur Vermeidung bakteriologischer Irrtümer erforderlichen Vorsichtsmaßregeln sind gleichfalls bereits früher (Bd. II, S. 731) besprochen worden.

B. Diagnostische Impfungen.

Der Organismus empfänglicher Tiere ist oft ein feineres Reagens auf Rotz als das Kulturverfahren. Deshalb sollen bei der Diagnosenstellung Kontrollimpfungen niemals unterbleiben, wenn sie irgend ausführbar sind.

In Bezug auf die Schwierigkeiten, mit denen die Beschaffung des erforderlichen Impfmateriales unter Umständen verknüpft sein kann, gilt im allgemeinen dasselbe, was wir soeben gelegentlich der bakteriologischen Diagnose gesagt haben. Wir wollen hier nur noch auf folgenden Umstand aufmerksam machen. Wenn bei der Sektion eines Pferdes, welches durch Malleïnreaktion oder Agglutinationsprobe als rotzkrank bezeichnet war, keinerlei unzweifelhafte malleöse Veränderungen entdeckt werden können, so sind alle vergrößerten Lymphdrüsen, selbst wenn sie makroskopisch frei von Herderkrankungen erscheinen, zu Impfzwecken zu verwenden. Es ist uns auf diesem Wege mehrfach in solchen Fällen gelungen, noch Rotz bei den Kontrolltieren zu erzeugen, denen wir Teile von geschwollenen und succulenten Lymphdrüsen mit Kochsalzlösung verrieben injizierten. Es handelte sich hier vorwiegend um Bronchial- oder Submaxillardrüsen, ferner um die flachen Drüsen, welche unter der Serosa des Blind- oder Dickdarmes resp. am Rande des Aufhängebandes zu finden sind, endlich um die Inguinal- und Retroperitonealdrüsen. Ueber die Exstirpation von Lymphdrüsen am Lebenden war weiter oben die Rede. Der Vorschlag Degives[60], sich im Notfall durch Tracheotomie Schleim als Impfstoff zu verschaffen, dürfte kaum Befolger finden.

Falls aus irgend einem Grunde durchaus das Blut auf Anwesenheit von Rotzbakterien geprüft werden soll, so muss man stets möglichst große Quantitäten davon auf einmal injizieren. Um unreines Impfmaterial von heterogenen Krankheitserregern zu befreien, empfiehlt Galtier[84] dasselbe zeitweilig in Glycerin einzulegen, worin das Rotzvirus 10—12, bisweilen sogar 17—18 Tage lang wirksam bleibt.

Den Infektionsmodus wird man je nach dem vorhandenen Impfmaterial wählen. Hat man keine Veranlassung, die Beimengung heterogener, insbesondere septischer Keime zu vermuten, so kann man sich der schnell zum Ziele führenden intraperitonealen Applikation bedienen (die noch energischere intravenöse Einführung wird wegen der möglichen mechanischen Komplikationen wenig angewandt); handelt es sich aber um verunreinigtes Material, wie Eiter aus offenen Geschwüren oder Nasensekret, so ist die kutane oder subkutane Impfung geboten.

Die Schnelligkeit und Sicherheit des Impfresultates ist von hervorragender praktischer Bedeutung. Dieser Gesichtspunkt soll daher bei freistehender Wahl bestimmend sein für Impfmodus und Impfobjekt. Aus demselben Grunde wird man, wenn irgend möglich, sich nicht mit einem einzigen Kontrolltier begnügen, um nicht durch Zufälligkeiten die Diagnosenstellung hingehalten oder gar vereitelt zu sehen.

Von den vielen Tierarten, welche, wie wir oben gesehen haben, für Impfrotz empfänglich sind, wurden früher fast nur Pferde und Esel zu diagnostischen Zwecken benutzt; gegenwärtig dienen hierzu vorwiegend Meerschweinchen und Katzen, seltener Hunde; nur ausnahmsweise faute de mieux kommen die übrigen, meist der Nagerordnung angehörenden Tiere in Betracht.

Kontrollimpfungen an Pferden dürften jetzt wohl nur noch in den seltensten Fällen zur Anwendung kommen. Die früheren Experimentatoren führten sie in der Weise aus, dass sie das rotzverdächtige Material in künstliche Haut- oder Nasenschleimhautwunden einrieben und sich meist mit der Konstatierung charakteristischer lokaler Veränderungen begnügten. — Von historischem Interesse ist ferner das früher geübte Verfahren der Autoinokulation oder Malleosation, welches darin bestand, dass dem verdächtigem Pferde seine eigenen pathologischen Produkte (Eiter, Nasensekret) in gesunde Stellen der Haut resp. Schleimhaut eingeimpft wurden, wo sie örtliche Rotzerscheinungen erzeugen sollten.

Esel kommen auch jetzt noch zur Verwendung an Orten, wo sie billiger und leichter zu beschaffen sind als andere Impftiere. Da der Rotz bei ihnen meist sehr akut verläuft, so lässt sich mit ihrer Hilfe die Diagnose ziemlich schnell stellen. Jedoch darf man nicht vergessen, dass auch bei ihnen die Krankheit gelegentlich verspätet auftreten und schleppend verlaufen kann, wie unter anderen die Beobachtung von Degive[61] beweist (Erkrankung eines Esels erst 2 Monate nach der Impfung).

Männliche Meerschweinchen sind gegenwärtig das am meisten verbreitete Kontrolltier für Rotz, einerseits weil sie sich relativ resistent gegenüber zufälligen septischen Infektionen erweisen (was jedoch nicht zur intraperitonealen Applikation unreinen Materiales berechtigt, Galtier[82]), andererseits da bei ihnen fast konstant die sogen. »Straussche Reaktion«, das ist die weiter oben beschriebene, äußerlich wahrnehmbare Entzündung der Testikularhüllen, eintritt. In keinem Falle darf sich aber die Diagnose auf Feststellung dieses Symptomes beschränken, da dasselbe auch durch eine Reihe anderer Mikroben hervorgerufen werden kann. Unter letzteren hat die größte praktische Bedeutung der von Nocard[181] entdeckte, nach Gram färbbare Bacillus der ulzerösen Lymphangitis, eine den Hautrotz vortäuschende Pferdekrankheit. Ferner ist bemerkenswert, dass Kutscher gerade aus dem Nasenschleim eines Pferdes neben dem Bac. malleï ein Stäbchen isoliert hat, welches gleichfalls die Straussche Reaktion giebt, aber nach Gram färbbar ist. Deshalb ist stets eine ergänzende bakteriologische Untersuchung besonders des Skrotaleiters unerlässlich. Um die Schnelligkeit der Diagnosenstellung zu erhöhen, ist es ratsam, den natürlichen Ausgang der Kontrollimpfung nicht abzuwarten, sondern die infizierten Meerschweinchen nach 2—3 Tagen behufs weiterer Untersuchung zu töten. Falls hierbei Eiterbildung im Hodensack vermisst wird, oder wenn weibliche Exemplare zur Impfung benutzt werden mussten, so liefert gewöhnlich die Milz, eventuell auch das Herzblut, geeignetes Aussaatmaterial.

Die Kontrollimpfung auf Katzen ist, wie früher besprochen, von russischen Forschern (Lissitzyn, Malzeff[163, 164] u. s. w.) vorgeschlagen und ausgebildet worden. Marie[170] bezeichnet daher als »russische beschleunigte Methode« folgendes in der That schnell zum Ziel führende

Verfahren. Das rotzverdächtige Material wird mehreren Katzen, am besten jungen Tieren, subkutan (am Nacken) injiziert, worauf bereits nach 48 Stunden eine derselben getötet und ihre Milz resp. Leber zur Aussaat auf Kartoffeln verwendet wird. Günstigen Falles ist auf diese Weise die Diagnose schon in 4 Tagen sichergestellt. Sollte aber die erste Prüfung resultatlos verlaufen, so fährt man mit der Tötung der Versuchstiere fort, insofern sie noch nicht von selbst der Infektion erlegen sind (GODSIAZKY, BELITZER, ANDRIANOPOLIT u. a.).

Die Verwendung von Hunden zu diagnostischen Zwecken ist besonders von GALTIER[81] seit 1881 befürwortet worden. Die Impfung soll per scarificationem auf der Stirn der Tiere ausgeführt werden, wo darauf die leicht zu beobachtenden Rotzgeschwüre entstehen. In Anbetracht unserer früheren Ausführungen über die schwankende Empfänglichkeit der Hunde für Rotz müssen wir jedoch diese Tiere als durchaus unzuverlässiges Reagens bezeichnen. Neuerdings empfiehlt nun GALTIER[82] die Hunde wenigstens zur »Reinigung« des Impfmateriales zu verwenden, bevor man damit Meerschweinchen intraperitoneal infiziert, denn in den Impfgeschwüren der Hunde soll eine derartige Reinigung zustande kommen. — Falls Hunde durchaus als Impfobjekt gewählt werden müssen, so wird man gut thun, mehrere junge Exemplare auf einmal zu infizieren; außerdem kann man nach BALIZKYS Vorgang das Experiment dadurch abzukürzen versuchen, dass man nach einigen Tagen mit der successiven Tötung der geimpften Tiere beginnt, um deren Organe bakteriologisch weiter zu untersuchen.

Von den übrigen Versuchstieren kommen nur noch wenige in Betracht. Kaninchen sind wenig geeignet, weil der Rotz bei ihnen zu langsam verläuft. Freilich könnte man sich nach SACHAROFFS[235] Vorgang dadurch helfen, dass man die Tiere 5—7 Tage nach der Infektion zwecks weiterer Untersuchung tötet. Immerhin aber haftet den Arbeiten mit Kaninchen eine große Unsicherheit an, weil ihre Empfänglichkeit für Rotz zu schwankend ist. — Feldmäuse, Zieselmäuse und Wühlratten sind zwar, wie wir gesehen haben, außerordentlich empfänglich für die Rotzinfektion. Jedoch sind sie einerseits nicht leicht zu beschaffen und andererseits wegen ihrer großen Empfindlichkeit gegen heterogene septische Keime zu Impfungen mit unreinem Material nicht wohl brauchbar (GRÜNWALD[91], KITT[119]).

C. Malleïn.

Mit dem gemeinsamen Namen Malleïn wird eine Reihe von Präparaten bezeichnet, welche das in der einen oder in der anderen Weise dargestellte Toxin der Rotzbazillen enthalten. Wie bereits oben erwähnt, handelt es sich hierbei um toxische Substanzen, welche im Protoplasma der Bakterienzelle eingeschlossen sind und erst nach deren Untergange aus derselben ausgelaugt werden. Im Gegensatz zu den meisten anderen Bakterientoxinen zeichnen sich diejenigen des Rotzes durch große Stabilität*) und besonders durch ihre Resistenz gegen hohe Temperaturen aus; vom Lichte werden auch sie leicht angegriffen.

*) Nach unseren Beobachtungen erwies sich ein 9 Jahre lang in zugeschmolzenen Ampullen und im Dunkeln aufbewahrtes flüssiges Malleïn noch vollkommen unverändert in seiner biologischen Wirkung. Dasselbe konstatierte BABES[11] für eine Periode von 5 Jahren an seinem trockenen Toxinpräparat.

Ihre diagnostische Bedeutung ist zuerst von Helmann in St. Petersburg und von Kalning in Dorpat erkannt worden.

1. **Darstellung des Malleïns.** Die verschiedenen Methoden, welche zur Gewinnung des Rotztoxines für diagnostische Zwecke angewandt worden sind, lassen sich im allgemeinen in vier Typen einteilen, je nachdem das Endprodukt das Filtrat eines Bakterienextraktes, das Filtrat flüssiger Kulturen, das Präzipitat aus einem dieser Filtrate oder endlich die Aufschwemmung abgetöteter Bakterienleiber darstellt.

a) Filtrierte Bakterienextrakte waren es, mit denen sowohl Helmann als auch Kalning ihre ersten Versuche ausführten. Sie beide, sowie die Mehrzahl ihrer Nachahmer entnahmen die Bakterien jungen Kartoffelkulturen und verrieben sie in glycerinhaltigem Wasser, um sie dann, nach längerer oder kürzerer Extraktion bei mäßigen Temperaturen, durch Hitze abzutöten und zu filtrieren. Der Glycerinzusatz ist kein unbedingtes Erfordernis, denn Kalning, Kresling[134] und Malzeff[166] arbeiteten auch mit reinem Wasser. Ersterer nahm außerdem die Mazeration der Bakterien erst nach Abtötung im Autoklaven vor. Sacharoff[236] filtrierte unter anderem auch die Bakterienaufschwemmungen, ohne sie zuvor sterilisiert zu haben. Auf den Vorzug aller dieser Präparate, dass sie nämlich (abgesehen vom Glycerin) keine fremden Beimengungen enthielten, verzichtete Preusse[214] und nach dessen Muster Stepanoff, indem sie alte, dunkel und hart gewordene Kulturen mitsamt der Kartoffelscheibe der Mazeration unterwarfen. Das Malleïn, welches eine Zeitlang vom Veterinärinstitut zu Charkoff[301] ausging, wurde auch auf dem letztgenannten Wege, aber aus jungen (4tägigen) Kartoffelkulturen gewonnen. — Dieser Typus der Malleïnbereitung ist für die Massenproduktion wegen seiner Mühsamkeit wenig geeignet und daher von den meisten aufgegeben worden.

b) Filtrierte Bouillonkulturen sind zuerst von Roux & Nocard[181] als Malleïn verwendet worden und bilden gegenwärtig fast ausschließlich das Ausgangsmaterial für dessen Darstellung. Um üppiges Wachstum zu erzielen, erhält die Bouillon einen Zusatz von 4—5 % Glycerin. Irgend welche Vorzüge der Pferdefleischbouillon (Gutzeit) vor der üblichen Rindfleischbrühe haben wir ebensowenig wie Foth[72] konstatieren können. Was die Züchtungsdauer anbetrifft, so haben sich die einzelnen Autoren an sehr verschiedene Normen gehalten: Roux-Nocard 1 Monat, Pearson 14 Tage, Bang 6 Tage, Sacharoff[236] sogar 3—6 Tage, dagegen de Schweinitz & Kilborne 2 Monate und Preisz (nach Makoldy) 3 Monate. Kresling hat den Termin noch bedeutend verlängert. Ausgehend von der Thatsache, dass das aus Bouillon dargestellte Malleïn außer den Bakterientoxinen noch heterogene organische Substanzen enthalten muss, deren fiebererregende Wirkung jedenfalls nicht ausgeschlossen werden kann, war er bestrebt, den Abbau dieser Substanzen durch die Bakterien soweit als möglich zu treiben. Zu diesem Behuf filtrierte Kresling[135] die gut gewachsenen Kulturen durch Thonkerzen und beschickte das Filtrat immer wieder von neuem mit virulenten Rotzbazillen. Obwohl noch bei der 15. Aussaat auf ein und derselben Bouillon Kulturen angingen, begnügte er sich für die praktischen Zwecke mit 3maliger Wiederholung der Prozedur. Späterhin überzeugte er sich, dass der gleiche Grad von Abbau auch ohne zwischengeschaltete Filtration erreicht wird, wenn man die Züchtungsdauer auf 8—10—12 Monate protrahiert. Alle

Autoren sterilisieren ihre Kulturen vor der Filtration. Das Filtrat lebender Kulturen bietet keine Vorzüge (SACHAROFF[236]).

c) Präzipitate aus filtrierten Rotzkulturen waren von DE SCHWEINITZ & KILBORNE schon vor der Entdeckung des Malleïns mit Hilfe von absolutem Alkohol gewonnen worden. Die Verwertung derselben zur Rotzdiagnose haben A. BABES, V. BABES und MOTOC[9, 10] unter der Bezeichnung »Morvin«, FOTH[71, 72] als »trockenes Malleïn« in die Praxis eingeführt. Erstere bedienten sich zur Fällung des Toxins verschiedener Mittel wie Schwefelammon, Magnesiumsulfat oder eines Gemisches von absolutem Alkohol und Aether; FOTH sowie BONOME & VIVALDI[26], TRÖSTER[275] u. a. benutzten hierzu nur absoluten Alkohol. Man darf sich nicht vorstellen, dass das auf diesem Wege dargestellte Produkt das Toxin des Rotzes als chemisch reinen Körper enthält, vielmehr wird, wie GUTZEIT zeigte, das Toxin bei der Fällung von den Eiweißkörpern mitgerissen.

d) Die Bakterienleiber durch Hitze abgetöteter Rotzerreger besitzen, wie schon BROMBERG gezeigt hatte, giftige Eigenschaften. Dass die Wirkung solcher toxischen Aufschwemmungen mit derjenigen des Malleïns identisch ist, beweisen die Versuche von SACHAROFF[236] (bei 120° sterilisierte Bouillonkulturen oder Emulsionen von Kartoffelkulturen) und von KLEPZOFF (durch Trocknen getötete Rotzbazillen). Praktische Verwertung im Großen hat dieser Typus der Malleïnbereitung trotz SACHAROFFS Empfehlung niemals gefunden.

Nachfolgend geben wir einige Details über die Darstellung einiger der verbreitetsten Malleïnsorten.

Zur Gewinnung des Malleïn Roux[189] im Institut PASTEUR dienen Rotzbazillen, deren Virulenz durch intravenöse Verimpfung auf Kaninchen auf maximaler Höhe erhalten wird. Die Aussaat geschieht auf glycerinhaltige Bouillon (in Kölbchen zu 250 ccm), welche 1 Monat im Brutschrank bei 35° C belassen, darauf bei 110° sterilisiert und dann auf dem Wasserbade bis auf $^1/_{10}$ ihres ursprünglichen Volumens eingeengt wird. Nach Filtration dieses Rückstandes durch gehärtetes Papier erhält man eine dunkelbraune, syrupartige Flüssigkeit, das »Rohmalleïn (malléïne brute)«, welches sich dank seinem hohen Glyceringehalte (ca. 50 %) sehr gut in gewöhnlichen verkorkten Flaschen aufbewahren lässt, ohne zu verderben. Vor dem Gebrauch muss es jedesmal wieder um das Zehnfache mit einer 5 promill. Karbollösung verdünnt werden.

Bei der Präparation des Malleïns, welches für das Russische Reich in dem Laboratorium des Verfassers hergestellt wird, verfährt KRESLING gegenwärtig in der Weise, dass er einen bestimmten, besonders toxischen Stamm von Rotzbazillen in 5 % Glycerin enthaltender Bouillon nicht weniger als 8 Monate bei 37° C kultiviert. Die Züchtung geschieht in abgemessenen Bouillonmengen (600—800 ccm). Das Gesamtquantum einer Serie beträgt 30—40 Liter. Die auf ihre Reinheit geprüften Kulturen unterliegen der Abtötung bei 110° und Filtration durch Thonkerzen. Der während der Züchtungsperiode entstandene Verdunstungsverlust wird während der nunmehr erfolgenden Toxizitätsbestimmung (an rotzkranken und an gesunden Pferden) so weit durch Wasser ersetzt, dass die diagnostische Dosis für ein Pferd gerade 1 ccm beträgt. Das fertige Präparat kommt nur in Einzeldosen und zwar in zugeschmolzenen Glasampullen zur Versendung*).

*) Diese Art des Ablasses ist dadurch geboten, dass die Arbeitsbedingungen, unter denen die russischen Tierärzte das Malleïn anzuwenden gezwungen sind, ihnen bei weitem nicht immer die Möglichkeit geben, Verdünnungen konzentrierter Flüssigkeiten oder Lösungen trockener Präparate in steriler Weise auszuführen.

Das Malleïn (s. Morvin) Babes[11] wird gegenwärtig derart bereitet, dass reichliche Kulturen aus virulentem Materiale in einer Kartoffelpasta hergestellt werden; die Kulturen bleiben 5—6 Wochen im Brutofen, kommen dann in ein Wasserbad von 68° während $3^1/_2$ Stunden, werden dann mit Wasser emulsioniert, darauf filtriert, und der Filterniederschlag wird mit Alkohol und dann mit Aether gründlich gewaschen. Hierauf wird das Pulver unter der Luftpumpe rasch getrocknet.

Den Ausgangspunkt für das Malleinum siccum Foth[72, 74] bilden wiederum Bouillonkulturen mit einem Zusatz von 4,5 % Glycerin. Zur Aussaat dienen durch fortgesetzte Verimpfung auf Feldmäuse, Meerschweinchen oder Katzen möglichst virulent erhaltene Rotzbazillen. Die Kulturen werden in möglichst großen Gesamtmengen in Kölbchen zu 100—250 g angelegt, 3 Wochen bei 37,7° C gezüchtet und dann, nach Prüfung ihrer Reinheit, bei einer konstanten Temperatur von 76° C bis auf $^1/_{10}$ des ursprünglichen Volumens eingeengt. Hierauf erfolgt Filtration durch ein einfaches Faltenfilter aus schwedischem Fließpapier. Das nunmehr fertige flüssige Malleïn wird in dünnem Strahl in die 25—30fache Menge möglichst absoluten Alkohols eingegossen, wo fast augenblicklich ein dichter, feiner, weißer Niederschlag entsteht. Dieser wird nach 24 Stunden auf einem Saugfilter gesammelt, von Alkohol befreit und schließlich im Vacuum ohne Erwärmung aber in Gegenwart von frisch ausgeglühtem Chlorcalcium getrocknet. Das Endprodukt ist ein sehr leichtes, voluminöses, fast weißes, durchaus nicht hygroskopisches Pulver, welches sich in Wasser absolut klar lösen muss.

Die chemische Natur der wirksamen Substanz des Malleïns ist nicht aufgeklärt. Helmann vermutete, dass sie ein Alkaloïd sei, da ihm mit dem wässrigen Auszuge von Rotzbazillen, besonders nach Ansäuerung mit HCl einige der üblichen Alkaloïdreaktionen gelangen; Kresling[134] konnte jedoch bei der Fortsetzung dieser Arbeiten in keiner Weise ein Alkaloïd isolieren. Gutzeit glaubte durch alkoholische Quecksilberchloridlösung einen flüchtigen Körper mit den spezifischen Eigenschaften des Malleïns ausgefällt zu haben. Babes[10] endlich spricht sich entschieden dafür aus, dass es sich um an Eiweiß gebundene Enzyme handelt.

Da wir schlechterdings nicht in der Lage sind, mit einem chemisch bekannten Körper arbeiten zu können, so muss in jedem einzelnen Falle die Toxizität des für die Praxis bestimmten Malleïns durch den Tierversuch festgestellt werden. Da sich jedoch für diesen Zweck die kleinen Laboratoriumstiere durchaus nicht eignen, so bleibt nichts anderes übrig, als die Prüfung des Malleïns, d. h. die Bestimmung der diagnostischen Dosis, direkt an gesunden und an rotzkranken Pferden auszuführen.

2. **Die Malleïnreaktion.** Das Malleïn stellt ein Gift dar, welches offenbar in jedem Säugetierorganismus, in genügender Menge eingeführt, eine gewisse Reaktion hervorzurufen vermag. Vor allem ist es eine Erhöhung der Körpertemperatur, welche sich durch große Dosen ohne weiteres erzeugen lässt; in zweiter Linie kommen gewisse allgemeine Intoxikationserscheinungen in Betracht, wie wir sie bereits auf S. 1031 skizziert haben; endlich kann an der Injektionsstelle bei empfindlichen Individuen eine schnell vorübergehende teigige Schwellung des Unterhautzellgewebes beobachtet werden. Wird die Dosis genügend klein gewählt, so tritt nach deren Applikation keine der genannten Folgeerscheinungen ein, oder aber dieselben sind nur schwach angedeutet.

Die diagnostische Bedeutung des Malleïns beruht nun eben darauf, dass rotzkranke Tiere, speziell Pferde, in sogleich zu besprechender Weise auf so geringe Rotztoxindosen reagieren, welche von den entsprechenden normalen Individuen völlig oder fast völlig anstandslos vertragen werden.

Im folgenden geben wir in Kürze die Kardinalerscheinungen, durch welche die Reaktion rotzkranker Pferde auf eine richtig gewählte Dosis von Malleïn charakterisiert ist.

Die Temperaturreaktion. Der Temperaturanstieg beginnt ententweder 6—8 Stunden nach der Malleïninjektion, um in weiteren 6 bis 8 Stunden seinen Höhepunkt zu erreichen, oder aber er setzt erst nach 10—12 Stunden ein und strebt in steiler Kurve zum Maximum, welches in beiden Fällen zwischen 40—42° C liegt. Auf dieser Höhe hält sich das Fieber mit geringen Schwankungen einige Stunden und sinkt darauf mehr oder weniger gleichmäßig ab, meist jedoch ohne am Schluss der ersten 24 Stunden wieder normalen Temperaturen Platz zu machen. Der zweite Tag zeigt fast immer eine erneute, wenn auch geringere Fieberbewegung; indessen kommt es auch vor, dass sie der ersten wenig an Intensität nachsteht, ja sogar dieselbe übertrifft.

Die lokale Reaktion an der Injektionsstelle äußert sich darin, dass nach 6—10 Stunden im Unterhautzellgewebe eine anfangs scharf umschriebene, derbe, heiße, späterhin mehr diffuse, teigige Geschwulst auftritt, welche nicht weniger als 15 cm im Durchmesser hält. Die Hitze und Schmerzhaftigkeit der Geschwulst lässt schon am 2. Tage bedeutend nach, während ihre Dimensionen zuzunehmen fortfahren, bis sie nach 3—5—8 Tagen vollkommen verschwommen und resorbiert ist.

Die Allgemeinerscheinungen tragen nach unseren Erfahrungen keinen konstanten Charakter. Die Abgeschlagenheit und die Appetitverringerung entsprechen der Höhe des Fiebers. Alle übrigen Intoxikationssymptome von seiten des Zirkulationsapparates, der Respiration und Muskulatur stehen in Abhängigkeit von der Empfindlichkeit des Individuums einerseits und von der Darstellungsmethode des angewandten Präparates andererseits.

In der Praxis können die mannigfachsten Abweichungen von diesem Schema die Beurteilung der Reaktion erschweren. Der Grund für dieselben liegt nicht selten in äußeren Bedingungen, unter denen Injektion und Beobachtung ausgeführt worden sind. Deshalb haben wir uns zunächst dieser Frage zuzuwenden.

3. **Technik der Malleïnisation.** Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, kann man diagnostisch verwertbare Resultate nur dann erzielen, wenn das Malleïn in richtiger Dosis, das heißt in einer solchen verwandt wird, welche von nicht rotzig infizierten Pferden reaktionslos vertragen wird, während sie bei rotzkranken Pferden die soeben skizzierten Erscheinungen hervorruft. Die Bestimmung der Dosis ist Sache der Malleïnproduzenten. Dieselbe ist zum Beispiel für das Rohmalleïn Roux auf 0,25—0,30 (oder 2,5—3,0 der Verdünnung), für das russische Malleïn auf 1,0, für das Malleïn Babes auf 0,02—0,03, für das Malleïn Foth auf 0,06—0,07 normiert. Naturgemäß haben diese Zahlen nur die Bedeutung von Mittelwerten. Der von Beinarowitch ausgehende Vorschlag, die diagnostischen Injektionen in einem ganz bestimmten Verhältnis zum Körpergewicht der Tiere zu dosieren, geht in dem Streben nach Genauigkeit zu weit und lässt den wichtigen Umstand außer acht, dass Tiere gleichen Gewichtes individuell verschieden empfindlich gegen

ein und dasselbe Toxin sein können. Für die Praxis genügt es, sich im allgemeinen an die Durchschnittsdosis zu halten, dieselbe allenfalls etwas zu verringern, wenn es sich um junge oder kleine oder verfeinerte Tiere handelt, oder aber etwas zu erhöhen, falls sie für besonders große Tiere bestimmt ist.

Als Injektionsstelle wird die Vorderbrust oder die Seitenfläche des Halses gewählt. Wir geben der ersteren aus doppelten Gründen den Vorzug. Einmal ist hier die Haut verschieblicher und lockerer, so dass eine Einspritzung in tiefer gelegene Schichten mit Sicherheit vermieden werden kann; zweitens fällt hier die Massagewirkung fort, welche am Halse durch die größere Hautspannung und die selbst bei Stallruhe beständig stattfindenden Bewegungen ausgeübt wird. Deshalb kommt an der Vorderbrust die lokale Reaktion zu ungestörterer Entwickelung: die Geschwulst liegt in ihrer Gesamtmasse in Unterhautzellgewebe (ohne sich zum Teil im intermuskulären Bindegewebe zu verbergen, wie dies häufig am Halse der Fall ist), tritt überaus relief hervor, und ihre Dimensionen können durch Messungen zahlenmäßig bestimmt werden.

Die Thermometrierung muss, um ein richtiges Urteil über den Typus der Temperaturkurve zu gewinnen, möglichst häufig ausgeführt werden (am 1. Tage wenigstens alle 2 Stunden), jedoch braucht man damit nicht früher zu beginnen als in der 6. Stunde nach der Einspritzung, welche man daher am zweckmäßigsten auf die Zeit zwischen 10 und 12 Uhr abends verlegt. Es bedarf wohl kaum der besonderen Erwähnung, dass die »normale« der Malleïnisierung vorausgehende Temperatur des Versuchsobjektes bekannt sein muss, und zwar womöglich für den Zeitraum von 2 Tagen.

Alle äußeren Bedingungen, welche auf die Körperwärme der Tiere von störendem Einfluss sein könnten, sind für die Beobachtungsdauer sorgfältig zu eliminieren. Vor allem müssen die Pferde daher schon während der Voruntersuchung, sowie während der Reaktionsperiode selbst, in völliger Ruhe und in ein und demselben Raume gehalten werden. Ferner ist es von Wichtigkeit, dass die Pferde zur Zeit des Temperaturanstieges nicht mit kaltem Wasser getränkt werden; denn, wie Matweïeff an einer Reihe unserer Versuchstiere festgestellt hat, kann bei Unterlassung dieser Vorsichtsmaßregel die Fieberkurve derart entstellt werden, dass sie jeden diagnostischen Wert einbüßt. Endlich sei nur noch das selbstverständliche Postulat absoluter Asepsis bei der Einspritzung erwähnt, dessen Nichtbefolgung zu groben Irrtümern in Bezug auf örtliche und thermische Reaktion führen kann.

4. **Beurteilung der Malleïnreaktion.** Zwischen dem gänzlichen Ausbleiben aller Reaktionserscheinungen und dem Auftreten des vollen sub 2. geschilderten Bildes wird in der Praxis eine ganze Reihe von Uebergängen angetroffen. Dieser Umstand hat Babes [11] sogar veranlasst eine eigene Nomenklatur einzuführen, indem er große und kleine typische Reaktion und große und kleine atypische Reaktion unterscheidet. Schon die Kardinalfrage, was überhaupt als typische Reaktion anzuerkennen sei, hat noch keine einheitliche Beantwortung gefunden.

Einzelne Autoren (Kalning, Foth [73], Preusse [215] u. a.) verlegen das Hauptgewicht nur auf die Temperatursteigerung, die durch das Malleïn hervorgerufen wird. Andere berücksichtigen zwar auch die örtliche Geschwulstbildung, bemessen aber die thermische Reaktion nur nach der

Differenz ante et post injectionem (1—1,5—2° C), ohne die absolute erreichte Temperaturhöhe in Anschlag zu bringen (Helmann, Nocard, Leclainche[147], Johne[112], Dieckerhoff & Lothes, Malzeff[illegible], Thomassen u. a.), und wollen sogar nach der Größe dieser Differenz den Grad des Rotzverdachtes bemessen (Schindelka[249], Frederikse u. a.). Schon richtiger ist es jedenfalls, die absolute Höhe, welche die Temperatur nach der Malleïninjektion erreicht, als Maßstab für die Beurteilung der thermischen Reaktion heranzuziehen (Mac Fadyean[157], Tröster[277], Babes[11]), denn haben wir es mit sehr niedrigen Ausgangstemperaturen zu thun, so kann selbst bei einem Anstieg um 2° die Kurve noch unterhalb derjenigen Grenze (40° C) bleiben, welche wir als Minimum der Malleïnwirkung bei rotzigen Pferden ansetzen müssen. Selbstverständlich darf es sich auch hier nicht um ein bloßes Emporschnellen der Temperatur bis über das erwähnte Minimum handeln, sondern ihre Kurve muss einem ganz bestimmten Typus entsprechen. Was diesen letzteren anbetrifft, so sind die meisten (Nocard[189], Preusse[215], Hutyra & Preisz, Babes[11] u. s. w., u. s. w.) darin einig, dass er durch die mindestens 24 Stunden andauernde Erhebung der Temperatur über das Ausgangsniveau charakterisiert wird, wobei der Anstieg dieser lang gestreckten Kurve im allgemeinen steiler ist als der Abfall. Schindelka[249], Foth u. a. halten ein geringes Einsinken der Kurve auf ihrer Höhe für charakteristisch, Semmer[256], Babes[11] u. a. — einen erneuten Anstieg am 2. Tage nach der Malleïninjektion.

Auch die lokalen Veränderungen an der Injektionstelle finden keine einheitliche Beurteilung. Während die einen, wie soeben angedeutet, sie als diagnostisch belanglos übersehen und andere ihnen nur eine sekundäre Bedeutung zuerkennen, stellt gegenwärtig die Mehrzahl an eine typische Malleïnreaktion die Anforderung, dass sie von einer großen, schmerzhaften und tagelang persistierenden Geschwulst begleitet sei. Die Geschwulst abszediert niemals, wenn die Einspritzung lege artis ausgeführt war.

Nach meiner Erfahrung stellt die Geschwulstbildung durchaus einen integrierenden Bestandteil der Malleïnreaktion dar, denn wir haben sie bei rotzkranken Pferden auch dann auftreten sehen, wenn die Temperatursteigerung mangelhaft war oder ganz ausblieb, sei es weil eine zu geringe Malleïndosis zur Anwendung kam, sei es weil die Pferde sich bereits an Malleïn gewöhnt hatten oder aber schon vor der Injektion fieberten. Offenbar müssen wir die enorme Flüssigkeitsansammlung um das eingeführte Toxin herum als eine spezifische Abwehrbewegung auffassen, zu der nur der infizierte Organismus befähigt ist; hierfür spricht das Resultat einiger unserer Versuche, welche darauf schließen ließen, dass die ins Feld geführte Flüssigkeit befähigt ist, die toxische Wirkung des Malleïns zu paralysieren.

Die typische Malleïnreaktion setzt sich somit aus zwei Komponenten zusammen: 1. aus einer Temperatursteigerung auf nicht weniger als 40° C und von mindestens 24 Stunden langer Dauer, 2. aus einer mehrere Tage sich haltenden Geschwulst an der Injektionsstelle von wenigstens 15 cm Durchmesser, meist aber bedeutend größeren Dimensionen.

Auftreten einer typischen Reaktion stellt die Diagnose »Rotz« ebenso sicher, wie völliges Ausbleiben jeglicher Reaktionserscheinungen*) Rotz

*) Kurz dauernde und geringe Temperaturerhebungen und ebensolche Hautschwellungen sind praktisch überhaupt nicht als Reaktionserscheinungen in Anschlag zu bringen.

ausschließen lässt. Dagegen berechtigen sogenannte atypische Reaktionen zu keiner Diagnosenstellung.

Der Grund für die Abweichungen vom Typus ist entweder in mangelhafter Ausführung der Malleïnisation zu suchen oder er beruht darauf, dass das betreffende Pferd, obwohl rotzkrank, nicht imstande ist, typisch auf Malleïn zu reagieren. Letzterer Fall wird bisweilen bei weit vorgeschrittenem Rotz beobachtet (Nocard, Semmer, Cochrane u. a.), der meist auch ohne Hilfe von Malleïn erkannt werden kann, und ferner bei Tieren, welche zur Zeit der Einspritzung bereits fiebern und schon deshalb von der Malleïnprüfung auszuschließen sind. Auch durch gewisse Medikamente, wie Chinin und Karbol (subkutan) kann nach den Versuchen von Jewseïenko die Reaktionsfähigkeit zeitweilig beeinträchtigt werden. In den meisten Fällen kann der Zweifel durch eine lege artis ausgeführte zweite Einspritzung gehoben werden, jedoch hat man sich vor einer zu frühzeitigen Wiederholung zu hüten. Obwohl Babes u. a. eine Pause von 8 Tagen zwischen den Injektionen für ausreichend halten, wird man doch besser thun 2—3—4 Wochen zuzuwarten, da eine Gewöhnung an das Rotztoxin nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Eine Erhöhung der Malleïndosis bei der Wiederholung, wie dies Foth, Johne [112] u. a. anraten, ist unseren Erfahrungen nach nicht erforderlich.

5. **Die praktische Bedeutung des Malleïns** ist in der lebhaftesten Weise umstritten worden. Leider gestattet es mir der Raum nicht, auf diesen höchst interessanten Kampf näher einzugehen. Im folgenden können nur einige Züge aus demselben angeführt werden. Deutsche Leser finden für Spezialstudien hierüber die einschlägige Litteratur fast vollständig in den Jahresberichten von Ellenberger & Schütz und von Baumgarten referiert; ferner sei auf die zusammenfassenden Arbeiten von Kitt [120, 121] hingewiesen.

a) Die diagnostische Bedeutung des Malleïns*) wäre am besten zu illustrieren, wenn wir die Möglichkeit hätten, den Prozentsatz der Fehldiagnosen auch nur annähernd zu bestimmen. Einige in dieser Richtung gemachte Versuche, zum Beispiel diejenigen von Potapenko [209] und von Ossiptschuk, haben keine Beweiskraft, weil sie an der Hand von ungenügend untersuchtem Material ausgeführt sind.

Die Zahl der Fälle, in denen von einer Fehldiagnose die Rede sein könnte, schrumpft immer mehr ein, je mehr wir unsere Kritik gegenüber der Malleïnreaktion, der Malleïnisationstechnik und den Obduktions-

---

*) Von den Forschern, welche an der Klärung dieser Frage gearbeitet haben, seien hier nur einige Pioniere genannt; von den Verteidigern des Malleïns als Diagnosticum: in Russland außer den Entdeckern Malzeff [166], Semmer, Wladimiroff, Sacharoff [236], Stepanoff, Jaworsky, Krajewsky [130], Radin, Wyrshikowsky, Archangelsky, Kowalewsky, Ossiptschuk, Willenz, Schadrin; in Frankreich Nocard, Leclainche, Laquerrière [140, 141], Comeny; in Deutschland Preusse, Foth, Johne [112], Kitt [120–122], Heyne [99, 100], Dieckerhoff & Lothes, Peters & Fehlisch, Gutzeit, Holtzendorff; in Oesterreich-Ungarn Hutyra, Preisz, Makoldy, Trombitás, Schindelka, Kocourek, v. Rátz; in Rumänien Babes, Furtuna; in England Mac Fadyean [157, 158], Hunting, Penberthy, Hoare & Peard; in Belgien Degive [62]; in Italien Bonome, Boschetti; in Holland Thomassen; in Dänemark Bang; in Nordamerika de Schweinitz & Kilborne, Liautard; von den Gegnern des Malleïns: Leblanc [144—146], Schütz, Prus, Hoogkamer, Tomilin, Potapenko [209], Andrianopolit. Endlich sind die beiden großen staatlichen Versuche von Militärkommissionen, der französischen zu Montoire [222] und der russischen zu Balakleja [301], zu nennen.

befunden an nach der Reaktion getöteten Pferden schärfen. Wie mehrfach hervorgehoben, berechtigt nur eine typische Reaktion zur Diagnosenstellung; wenn Abweichungen vom Typus bestehen, welche ja zum Teil auf technischen Fehlern beruhen können, so muss die Diagnose in suspenso bleiben. Selbstverständlich kann von einer Fehldiagnose typische Reaktion bei angeblich gesunden Pferden überhaupt nicht gesprochen werden, solange das fragliche Objekt nicht obduziert worden ist. Daher machen diejenigen Einwände gegen den Wert des Malleïns einen höchst naiven Eindruck, welche sich darauf stützen, dass viele Pferde nach der typischen Reaktion jahrelang weiter leben, ohne äußere Anzeichen des Rotzes zu verraten (jahrelanges Bestehen occulten Rotzes, spontane Heilung desselben). Es ist durchaus zutreffend, dass bei weitem nicht immer in den Organen von Pferden, welche typisch reagiert haben, zweifellose frische malleöse Veränderungen getroffen werden, selbst bei äußerst gewissenhafter und sorgfältiger Ausführung der Sektion. In einem Teil dieser Fälle werden alte, der regressiven Metamorphose verfallene Knoten und Knötchen gefunden, deren Charakter anatomisch und histologisch nicht mehr festgestellt werden kann. Es darf natürlich nicht dem Gutdünken des Beobachters überlassen bleiben, dieselben für rotzig oder für nicht rotzig zu erklären, sondern es müssen weitere Untersuchungen vorgenommen werden (vor allem das Tierexperiment), denen es dann auch bisweilen gelingt, die Frage zu lösen. Hierbei ist die wohlkonstatierte Thatsache wohl im Auge zu behalten, dass in alten notorischen Rotzknoten oft keine lebensfähigen Bazillen mehr vorhanden sind, während die spezifische Empfindlichkeit ihres Trägers gegen das Malleïn noch nicht geschwunden ist. In einem Teil der Fälle fehlen selbst solche zweifelhaften Knoten, welche als Anhaltspunkt dienen könnten, so dass die Gegner des Malleïns recht zu haben scheinen. Meiner Ueberzeugung nach haben wir jedoch sodann die Pflicht, eher die Vollkommenheit unserer Untersuchungsmethoden als die Richtigkeit der Malleïnangaben in Frage zu ziehen, denn bei einer ganzen Reihe von derartigen scheinbar negativen Befunden ist es uns dennoch gelungen, die Anwesenheit von Rotzbazillen nachzuweisen, indem wir aus fast sämtlichen größeren Lymphdrüsengruppen Verimpfungen an Meerschweinchen vornahmen. Bald waren es die makroskopisch unveränderten (höchstens etwas saftigeren) submaxillaren, bald die bronchialen oder die inguinalen, in mehreren Fällen die subperitonealen Lymphdrüsen, welche das infektiöse Material enthielten. Mithin müssen am Kopf, in der Lunge, an den Extremitäten, im Darm u. s. w. malleöse Prozesse bestanden haben, welche sich entweder ihrer Kleinheit wegen unserer Beobachtung entzogen hatten oder bereits selbst ausgeheilt waren.

Aus allen angeführten Gründen dürfte wohl der Prozentsatz an Fehldiagnosen durch Malleïn auf eine so minime Zahl heruntersinken, dass demselben kaum noch eine praktische Bedeutung beizumessen ist.

Ueber die praktische Bedeutung der sog. atypischen Reaktionen werden wir sogleich weiter unten gelegentlich der Tilgung des Rotzes zu sprechen haben.

b) Die therapeutische Bedeutung des Malleïns lässt sich nicht mit Sicherheit nachweisen. Da unter günstigen Bedingungen Rotz auch spontan mit Genesung endet, so besitzen wir keine unzweifelhaften Kriterien, um den Heileffekt des Malleïns zu bemessen. Andrerseits dürfen wir nicht in Abrede stellen, dass durch wiederholte Einspritzungen dieses Mittels eine gewisse Giftfestigkeit erzeugt werden kann, welche auf den

Ausgang der Rotzinfektion eventuell einen günstigen Einfluss ausübt. BABES[11], PILAVIOS, MAC FADYEAN[160] empfehlen zu diesem Zweck bei Pferden die häufige Applikation steigender Dosen. Aber auch bei weniger intensiver Malleïnbehandlung (HUEPPE, LECLAINCHE[118], JEWSEÏENKO u. a.) sind Rotzheilungen beobachtet worden. BONOME giebt an, bei einem Menschen Malleïn mit gutem therapeutischen Erfolg angewandt zu haben.

c) Die Bedeutung des Malleïns für die Tilgung des Rotzes unter den Pferden liegt auf der Hand. Wir besitzen kein anderes Mittel, welches mit gleicher Sicherheit, Schnelligkeit und Leichtigkeit den occulten Rotz aufzudecken gestattet. In früheren Zeiten war aus Pferdebeständen, in denen sich Rotz manifestiert hatte, die Krankheit kaum auszumerzen, weil wir keinerlei Anhaltspunkte dafür hatten, die bereits infizierten Tiere auszuscheiden, bevor sie offenkundige Symptome zeigten und somit bereits zur Infektionsquelle für ihre Stallgenossen geworden waren. Endlose Absperrmaßregeln, denen natürlich auch die völlig gesunden Pferde des Bestandes unterlagen, fügten außerdem den Besitzern enormen materiellen Schaden zu. Gegenwärtig kann mit Hilfe des Malleïns die Sichtung in kürzester Frist vollzogen sein. Diejenigen Pferde, welche die Injektion reaktionslos vertragen haben, werden sofort als unverdächtig freigegeben; diejenigen, welche in typischer Weise reagiert haben, für rotzkrank erklärt. Was die Tiere anbetrifft, bei denen eine atypische Reaktion zu Tage tritt, so sind sie als »verdächtig« zu betrachten und unterliegen einer resp. mehreren erneuten Malleïnisationen, um je nach deren Ausfall in die entsprechende Kategorie eingereiht zu werden. Die durch das Malleïn als rotzkrank bezeichneten Pferde werden in praxi meistens unverzüglich getötet; wie wir jedoch sogleich sehen werden, kann die Zahl der Opfer bei planmäßigem Vorgehen bedeutend verringert werden.

Es ist mehrfach der Einwand erhoben worden, dass bei diesem Verfahren auch Pferde, welche nicht an Rotz sondern an anderen Krankheiten leiden und ebenfalls auf Malleïn reagieren, unnötiger Weise geopfert werden könnten. Ganz abgesehen davon, dass einige überflüssige Opfer im Kampf gegen den Rotz weniger schaden würden als ein einziger unerkannt gebliebener Rotzfall, ist auch die Behauptung an sich unrichtig. Als Krankheiten, die sich dem Malleïn gegenüber wie Rotz verhalten sollen, wurden vor allem genannt: Druse, Lungenemphysem, chronische Pneumonieen, Katarrhe der Luftwege, Pleuritis, bösartige Geschwülste, Melanose, Botryomykose, Aktinomykose (SCHINDELKA[249, 250], LIAUTARD, TRÖSTER[276], KRAJEWSKY[131]). Demgegenüber ist hervorzuheben erstens, dass in solchen Fällen die Reaktion nur in einer Temperatursteigerung bestand und bei Wiederholung der Injektion ganz ausblieb (HUMBERT, JAWORSKY[108], WIRTZ, NOCARD[183, 189]), und zweitens, dass bei ebendenselben Krankheiten das Malleïn von anderen Beobachtern ganz wirkungslos gefunden wurde (DIECKERHOFF & LOTHES, PETERS, KITT[123], PRUSCHKOWSKY).

Es ist das unzweifelhafte Verdienst NOCARDS[187], zuerst einen planmäßigen Kampf gegen den Rotz mit Hilfe des Malleïns organisiert zu haben. Sein Programm ist in Kürze folgendes: 1. Jedes Pferd, welches irgend welche rotzverdächtigen Symptome aufweist, ist zu malleïnisieren und unterliegt, falls es typisch reagiert, der Tötung; reagiert es nicht, ist es als gesund freizugeben. 2. Sobald ein Pferd als rotzig erkannt ist, sind alle Pferde desselben Bestandes mit Malleïn zu prüfen, worauf sie in zwei

Gruppen geteilt werden. In die Gruppe I kommen diejenigen Tiere, welche keinerlei Reaktion gezeigt haben; sie stehen als gesund zur freien Verfügung des Besitzers, nur müssen sie in desinfizierte Stallungen übergeführt werden, und es wird zu ihnen kein neues Pferd hinzugesellt, welches nicht zuvor die Malleïnprobe bestanden hat. Die Gruppe II umfasst alle Pferde, welche mehr oder weniger typisch reagiert haben. Auch diese werden gesondert, aber unter strenger Kontrolle in desinfizierte Stallräume untergebracht und alle 1—2 Monate von neuem einer Malleïninjektion unterworfen. Jedes Pferd, welches während der Beobachtungszeit außer der Reaktion noch irgend ein Anzeichen von Rotz verraten sollte, wird unverzüglich getötet; dagegen können diejenigen Pferde, welche zwei aufeinanderfolgende Injektionen reaktionslos bestanden haben, als gesund freigegeben (in die Gruppe I übergeführt) werden.

Auf diese Weise wird einerseits der Rotz mit Sicherheit aus dem Bestande ausgemerzt und andrerseits ein Teil der zur Zeit der ersten Prüfung an occultem Rotz leidenden Tiere dem Besitzer erhalten, indem man sie unter Bedingungen genesen lässt, welche für den zweifellos gesunden Teil des Bestandes keine Gefahr involvieren.

Diese Tilgungsmethode ist nicht nur von Nocard selbst vielfach in großem Maßstabe (z. B. bei den Fiakerkompagnieen von Paris), sondern häufig auch von andern mit glänzendem Erfolge angewandt worden. Zweifellos ist sie noch weiter vervollkommnungsfähig. Schon Johne[112] erklärte es für ratsam, wenn irgend möglich, die Diagnose auf eine zweimalige Malleïnisation zu stützen. Die von der rumänischen Regierung zur Erforschung des Malleïns eingesetzte Kommission (Babes[11], Furtuna) erklärte sich für eine noch häufigere Applikation des Malleïn vor der Diagnosestellung und erweiterte den Rotztilgungsplan auch in anderweitiger Beziehung. Sie verlangt, dass alle ins Land eingeführten Pferde gleich nach ihrer Ankunft malleïnisiert werden. Dieselbe Maßregel sollen die Besitzer bei jedem neu gekauften Pferde anwenden. Systematische Malleïnisierungen und Remalleïnisierungen sind in jedem Pferdebestande auszuführen, welcher mit einem rotzkranken Tiere in Berührung gekommen ist. Was die Einzelheiten der in jedem Falle zu befolgenden Regeln anbetrifft, so fasst sie Babes folgendermaßen zusammen:

„Auf Grund unserer Untersuchungen empfehlen wir einstweilen folgendes Vorgehen zum Zwecke der Bekämpfung des Rotzes: Vernichtung der manifest rotzigen Pferde, zweimalige Malleïnisierung in Zwischenräumen von 1 bis 2 Wochen behufs Sicherung der Reaktion, Separieren der Pferde, welche wenigstens einmal typisch reagiert haben, in dem gründlich desinfizierten Stalle, sowie Entfernung und Freigeben der nicht reagierenden oder blos atypisch reagierenden Pferde aus demselben, Vernichtung jener Pferde, welche irgend ein verdächtiges Symptom und typische Reaktion gezeigt haben, individuelle Trinkgefäße und Utensilien für die reagierenden Pferde, welche blos unter bestimmten Vorsichtsmaßregeln zur Arbeit benutzt werden dürfen, systematische Malleïnisierung dieser Pferde mit steigenden Dosen während eines Monates; nach Verlauf des zweiten Monates zwei Malleïnisierungen mit der gewöhnlichen Dosis; jene Pferde, welche noch typisch reagieren, werden entweder getötet oder, wenn zu zahlreich oder wertvoll, von neuem behandelt und nach einem weiteren Monat auf ihre Reaktion hin untersucht, worauf die Tötung der dennoch reagierenden Pferde angezeigt ist. Wertvollere Pferde kann man

allerdings noch längere Zeit in Behandlung lassen, nachdem diese Pferde, wie wir gesehen haben, in den meisten Fällen keinerlei offene rotzige Veränderungen aufweisen. Die Pferde können ohne große Ansteckungsgefahr um so mehr in Beobachtung bleiben, als die reagierenden und, ohne klinische Symptome aufzuweisen, getöteten Pferde in etwa 80 % kein infektiöses Material mehr erkennen lassen.«

Es muss vorab weiteren praktischen Erfahrungen überlassen bleiben zu entscheiden, ob die komplizierte rumänische Methode, welche jedenfalls mit größerem Aufwand an Zeit und Kosten verbunden ist, so wesentliche Vorteile bietet, dass sie in praktischer Beziehung den Vorzug vor dem NOCARDschen Verfahren beanspruchen kann.

D. Diagnostische Injektion heterogener Substanzen.

Von zwei Gesichtspunkten aus haben die Versuche, durch Einspritzung heterogener Substanzen die Rotzdiagnose sicherzustellen, ihre Berechtigung gehabt. Einmal handelte es sich darum zu konstatieren, ob dem Malleïn eine spezifische Wirkung auf den rotzig infizierten Organismus eigen ist, oder ob es seine Wirkung mit anderen Bakteriengiften und chemischen Präparaten gemein hat. Zweitens wurde die alte Vorstellung wieder kontrolliert, dass es möglich sei, durch künstlich erzeugtes Fieber den occulten Rotz zu offenkundiger Exazerbation zu bringen.

1. Bakteriengifte. Die Extrakte folgender Bakterienarten sind zum Vergleich mit dem Malleïn herangezogen worden: dasjenige der Tuberkelbazillen von SEMMER[254], WALTER[112], NOCARD[182], PRUSCHKOWSKY, das des sog. Pneumobacillus liquefac. bovis von ARLOING, dasjenige des Pneumobacillus (FRIEDLÄNDER) und des B. pyocyaneus von SCHINDELKA[250] und SCHATTENFROH, vom letzteren auch das des Rhinosklerombacillus, endlich Extrakte aus B. coli comm. und B. prodigiosus von SEMMER[254]. Einige dieser Substanzen waren zwar imstande, wie ja fast alle Bakterientoxine, eine gewisse Hyperthermie hervorzurufen und angeblich sogar stärker bei rotzig infizierten Individuen als bei gesunden, trotzdem aber brachte keine derselben das zuwege, was wir als typische Reaktion nach Malleïn kennen gelernt haben.

2. Blutpräparate. Ausgehend von der Voraussetzung, dass das Blut rotzkranker Tiere malleöses Toxin enthalten müsse, versuchte BOSCHETTI das Malleïn dadurch zu ersetzen, dass er den zu untersuchenden Pferden durch Aderlass ca. 25 cm Blut entzog und das hieraus gewonnene Serum, nach Sterilisation bei 55—58° C ebendenselben Tieren wieder subkutan einspritzte. Nach seiner Angabe haben sowohl er selbst als auch einige seiner Landsleute auf diese Weise die gleichen Resultate erzielt wie mit Malleïn, allerdings etwas schwächer und nur im Sinne der Temperaturreaktion. Von den anderwärts ausgeführten Nachprüfungen dieser Methode sind allein diejenigen von JEWSEÏENKO angeblich günstig ausgefallen, während alle übrigen Beobachter (SEMMER[254], BARNI, STEPANOFF) durchweg negative Resultate zu verzeichnen hatten.

BABES[8] stellte ein eigenartiges Extrakt aus Rinderblut dar, indem er zunächst mit Zinkpulver die Formelemente und den größten Teil des Serumalbumines aus demselben ausschied, darauf, nach Filtration, die Zinkreste durch schwefelsaures Kali entfernte, die Flüssigkeit im Vacuum bei 35° einengte und endlich das Produkt in Glycerinwasser wieder

auflöste. Dieses Extrakt soll bei rotzigen Meerschweinchen und Pferden Temperaturreaktion auslösen, bei gesunden dagegen nicht; außerdem soll es gleich andern irritierenden Substanzen beim Rotz eine Exazerbation des Prozesses bewirken.

3. Chemische Substanzen. Es war schon von Cagny das Terpentin als Diagnosticum vorgeschlagen worden, weil es instande sei, den latenten Rotz manifest zu machen, und in gleichem Sinne hatte es Chardin weiterempfohlen. Semmer[254] und nach ihm Jewseïenko spritzten es als Surrogat für das Malleïn ein, erzielten aber im günstigsten Falle nur Geschwulstbildung, und auch diese nicht mit diagnostisch verwertbarer Gesetzmäßigkeit.

Einen zweiten chemischen Stoff, das Argentum colloidale (Credé) oder »Kollargol«, haben Dieckerhoff[63] und Leonhardt und nach ihnen Röder, Rassau und Plemper van Balen die Fähigkeit zugeschrieben, den verborgenen Rotz zum offenen Ausbruch zu bringen, wenn es Pferden in Dosen von 40,0 einer 1proz. Lösung intravenös eingeführt wird; jedoch handelt es sich auch hier um keinen konstanten Effekt, wie die in Deutschland auf ministerielle Verordnung ausgeführten Versuche von Blome, Heyne, Arndt & Peters[175] zeigen. Auch der Gedanke, die Temperatursteigerung, welche durch Kollargolinjektionen hervorgerufen wird, zur Rotzdiagnose heranzuziehen, muss nach den Experimenten von Baldoni, Pötschke, Röder und Malzeff[167] als verfehlt aufgegeben werden.

E. Agglutination.

Die Ergebnisse der Agglutinationsforschung auf dem Gebiete anderer Infektionskrankheiten, insbesondere des Abdominaltyphus, hatten den Gedanken nahegelegt, die Agglutination auch beim Rotz zu diagnostischen Zwecken heranzuziehen. Im Jahre 1896 machte Mac Fadyean[159] einen vorläufigen Versuch in dieser Richtung mit dem Blute eines notorisch rotzkranken und eines gesunden Pferdes. Bald darauf wiederholte Foulerton das Experiment mit dem Blutserum eines an Rotz erkrankten Mannes, mehrerer gesunder Menschen und einiger (4) Typhuspatienten, sowie mit einer Probe von Diphtherieheilserum. Beide genannten Forscher hatten sich an die bei der Widalschen Typhusreaktion übliche Technik gehalten und infolgedessen das Serum, wie wir gleich sehen werden, in zu starken Konzentrationen (nur bis 1 : 20) auf die Rotzbazillen einwirken lassen, um brauchbare Resultate zu erzielen. Wladimiroff[297], welcher seine Arbeiten über Rotzagglutination gleichfalls im Jahre 1896 begonnen und darauf mit seinem Schüler Afanassieff fortgeführt hatte, teilte auf dem internationalen Kongress zu Moskau mit, dass schon das Serum normaler Pferde in Verdünnungen bis zu 1 : 300 den Bac. mallei agglutiniert, während das Serum rotziger Pferde sich in noch weit schwächeren Lösungen aktiv erweist. Diese Thatsache ist dann auch von der Mehrzahl der späteren Forscher auf diesem Gebiete berücksichtigt worden, nur einige, wie Dediulin, Nikolsky, Jensen, Petrowsky[200] u. a. haben den Wert ihrer Untersuchungen durch Benutzung zu starker Serumkonzentrationen illusorisch gemacht.

1. **Der Agglutinationsprozess** vollzieht sich bei den Rotzbazillen ziemlich langsam und gelangt nicht etwa in wenigen Stunden, sondern (an lebenden Bakterien) erst nach Tagen zum völligen Abschluss.

a) **Makroskopisch** stellt sich das Bild folgendermaßen dar. In Bouillonkulturen oder lege artis angefertigten Suspensionen erzeugen die Rotzbazillen eine so zarte Trübung, dass die einzelnen Partikel, welche die Trübung bedingen, selbst bei Lupenbetrachtung nicht zu unterscheiden sind. Auf Zusatz agglutinierenden Serums ballen sich die Bazillen mehr oder weniger zusammen, wodurch die Suspension ein gröber oder feiner gekörntes Aussehen erhält. Natürlich hängt die Art der Körnung von der Menge und der Stärke des hinzugefügten Serums ab; unter Umständen entstehen sehr bald große Flocken und Klumpen, zwischen denen die klare Flüssigkeit zu sehen ist. Allmählich sinken die agglutinierten Massen zu Boden, um dort einen lockeren Niederschlag zu bilden, der beim Schütteln des Reagenzglases, in Stückchen zerfallen, aufsteigt, — im Gegensatz zu dem Sediment, welches auch in gewöhnlichen Bouillonkulturen oder Suspensionen von Rotz entsteht, aber viel spärlicher und von zähschleimiger Konsistenz ist. Ob es zur völligen Aufklärung der Flüssigkeit kommt, hängt von dem Verhältnis der Bakterienmenge zur Menge und Stärke des Serums ab, denn wenn letzteres nicht imstande ist, alle vorhandenen Bazillen in den Prozess hineinzuziehen, so bleibt die Flüssigkeit gleichmäßig getrübt, und nur der Charakter des Bodensatzes weist auf die stattgehabte Agglutination hin. Wenn man mit lebenden Rotzbazillen arbeitet, so sieht man in den meisten Fällen, wie nach einiger Zeit die klar gewordene Flüssigkeit sich von neuem trübt infolge von Neuwuchs der Bazillen, welcher bedeutend üppiger zu sein pflegt als in gewöhnlichen Rotzkulturen. Der ganze Cyklus nimmt 3—7 Tage in Anspruch. Bei Benutzung abgetöteter Kulturen verläuft der ganze Prozess bei weitem schneller (in 1—2 Tagen) und gewinnt noch dadurch an Deutlichkeit, dass die Sedimentierung leichter vor sich geht und jede Täuschung durch gleichzeitiges oder nachträgliches Wachstum von Bazillen ausgeschlossen ist.

b) **Mikroskopisch** lässt sich das Bild am besten bei schwacher Agglutination verfolgen. Es wird dadurch eingeleitet, dass die Molekularbewegung der Rotzbazillen immer schwächer wird. Die Konturen der einzelnen Individuen werden immer unregelmäßiger, und gleichzeitig gruppieren sich die meisten derselben zu Haufen, wo sie bald in Kügelchen, Körnchen, verschieden geformte Partikel zerfallen. Wenn Neuwuchs eintritt, so geht er nicht nur von den freigebliebenen Individuen aus, sondern auch von den agglutinierten Haufen; hierbei entstehen, wie früher (Bd. II, S. 721) erwähnt, nicht selten zunächst Wirrsale von langen ungeteilten Fäden.

Es ist a priori klar, dass der Agglutinationsprozess sich unter dem Mikroskop bedeutend weiter verfolgen lässt, als mit unbewaffnetem Auge. Verdünnungen des Serums, welche die Trübung im Reagenzglase schon gar nicht mehr zu beeinflussen scheinen, erweisen sich oft im hängenden Tropfen noch als so weit aktiv, dass sie die Molekularbewegung aufheben und lockere, aus wenigen difformierten Individuen bestehende Verbände zustande bringen.

2. **Technik.** Für den erfahrenen Experimentator bietet die Agglutinationstechnik keinerlei Schwierigkeiten. Dem weniger Geübten drohen jedoch einige Klippen, einmal weil mannigfache Manipulationen, wie Verdünnen und Mischen, mit überaus faulfähigen Substanzen (Serum, Bouillon) ausgeführt werden müssen, zweitens weil nur ein absolut gleichmäßiges Arbeiten brauchbare Resultate verspricht.

a) Ursprünglich wurden nur lebende Bakterien zu Agglutinationszwecken verwendet, wobei drei Methoden zur Anwendung kamen. I. Zu Bouillonkulturen des Bac. mallei wurden die zu prüfenden Sera in verschiedenen Proportionen hinzugesetzt (MAC FADYEAN[159], DEDIULIN[57], NIKOLSKY, JENSEN, RABIEAUX, ARPÁD). II. Die flüssigen Kulturen wurden durch Bakterienemulsionen ersetzt, und zwar geschah die Aufschwemmung entweder in destilliertem Wasser (DEDIULIN[58], TIMTSCHENKO), oder in Kochsalzlösung (0,5% FOULERTON, 1% DEDIULIN[59]), oder endlich in Bouillon (BOURGES & MÉRY[32]). III. Zunächst wurden die Sera in den erforderlichen Verdünnungen zur Bouillon gefügt, und diese Mischungen erst nach Prüfung ihrer Sterilität mit Rotzbazillen beschickt (WLADIMIROFF[297], AFANASSIEFF, FEDOROWSKY).

b) Neuerdings prüft man die Agglutination bei Rotz fast ausschließlich mit abgetöteten Bakterien. Die ersten missglückten Versuche in dieser Richtung stammen von NIKOLSKY. POKSCHISCHEWSKY tötet 2—3tägige Bouillonkulturen im Autoklaven und fügt zu ihnen die erforderlichen Serummengen. FEDOROWSKY bereitet Serumbouillongemische, wie oben (sub III) beschrieben, und versetzt sie nach beendeter Sterilitätsprüfung mit gleichen Mengen einer im Dampftopf bei 110° erhitzten Emulsion von Rotzbazillen. WLADIMIROFF[300] kürzt dieses Verfahren dadurch ab, dass er die Sterilität der Gemische durch den Zusatz eines Körnchens Thymol sicherstellt. RABIEAUX empfiehlt die oben (sub I.) beschriebene Methode dahin zu ergänzen, dass die mit Serum versetzten Kulturen bei 60—65° gehalten werden, wodurch die Rotzbazillen absterben und zufällig hineingeratene Keime ihre Bedeutung verlieren. KLEINE bedient sich nach KOCHS Weisung folgender Technik. Von der Oberfläche bei 60° abgetöteter Agarkulturen werden die Rotzbazillen mit einer Phenolkochsalzlösung (0,5% Phenol und 0,85% NaCl) abgewaschen und abgekratzt. Die Aufschwemmung wird darauf mit der gleichen Lösung bis zu schwach milchigem Farbenton verdünnt, rasch durch ein dünnes Papier filtriert und nach Verteilung in Reagenzgläser mit dem bezüglichen Serum versetzt.

3. **Allgemeine Regeln bei der Ausführung der Agglutinationsprobe.** Welches Verfahren man auch wählen mag, immer hat man darauf zu achten, dass die Bakterien in der Emulsion resp. Kultur sehr fein verteilt seien. Ferner darf die Trübung nur eine ganz geringe sein, weil ein Ueberschuss an Bakterien die Agglutination stark verdünnter Sera maskieren kann. Anfänger bedienen sich meist zu dichter Emulsionen. Zusätze von Glycerin sind zu vermeiden, weil sie die Reaktion hemmen (AFANASSIEFF, JENSEN). — Das Serum muss in genügend verdünnter Form zur Anwendung kommen; bei diagnostischen Untersuchungen mindestens bis zur Verdünnung 1 : 1000. In geeigneter Weise aufbewahrt erhält das Serum seine agglutinierenden Fähigkeiten sehr lange (11 Monate nach FEDOROWSKY); letztere werden geschädigt durch Frost (NIKOLSKY, TIMTSCHENKO), sowie durch direktes oder zerstreutes Sonnenlicht (FEDOROWSKY); von antiseptischen Zusätzen hat sich nach Versuchen von SHIRNOFF (ausgeführt im Laboratorium des Verfassers) bisher nur Thymol in Substanz als indifferent erwiesen. Arterielles Serum agglutiniert im allgemeinen etwas stärker als venöses (FEDOROWSKY). — Die Temperatur, bei welcher die Reaktion verläuft, ist von Einfluss auf ihre Geschwindigkeit. Bei Anwendung lebender Rotzbazillen ist Bruttemperatur unerlässlich, aber auch die abgetöteten Bakterien werden im Thermostaten schneller agglutiniert als im Zimmer.

Rabieaux giebt einer dauernden Erwärmung auf 60—65° den Vorzug. — Die Flüssigkeitsmenge muss in allen zu einem Versuche gehörigen Probierröhrchen die gleiche sein und soll ein mäßiges Quantum nicht übersteigen; wir benutzen beständig 5 ccm, Kleine höchstens 3 ccm. — Das Ende der Reaktion ist unter allen Umständen abzuwarten, bevor man sich ein Urteil über den Grad der Agglutination erlaubt. Selbst bei Anwendung abgetöteter Rotzbazillen ist auf den völligen Abschluss des Prozesses vor 20 Stunden (Kleine) nicht zu rechnen, und alle Angaben über Resultate, welche nach kürzerer Zeit festgestellt worden sind, dürfen nur mit Vorbehalt hingenommen werden. Bei der makroskopischen Schlussbeobachtung ist es ratsam, die Röhrchen zunächst in der Ruhe zu prüfen und sich vom Grade der Aufhellung der Flüssigkeit und der Menge des Bodensatzes zu überzeugen, dann aber (besonders in zweifelhaften Fällen) durch Schütteln der Röhrchen den Charakter des Bodensatzes zur Anschauung zu bringen. Die Kleinesche Phenol-Kochsalz-Methode giebt einen Bodensatz in Form eines »Häutchens mit unregelmäßigen sternförmigen Grenzen« für agglutinierte Rotzbazillen, während der Bodensatz intakter Bazillen »eine runde knopfförmige Gestalt« hat. Handelt es sich um sehr exakte Wertbestimmungen, so halte ich eine mikroskopische Prüfung der Grenzverdünnungen für unerlässlich. — Immer ist bei Angabe von Agglutinationswerten hinzuzufügen, ob dieselben makroskopisch oder mikroskopisch gewonnen worden sind.

3. **Die Resultate der Agglutinationsprüfungen** bei Rotz bieten sowohl in diagnostischer als auch in vergleichend-pathologischer Beziehung mancherlei Interesse.

a) Das Blut normaler Individuen besitzt den Rotzbazillen gegenüber bereits eine recht bedeutende Agglutinationsfähigkeit, wie nachstehende Tabelle zeigt, welche den umfangreichen, unter meiner Leitung ausgeführten Untersuchungen Fedorowskys entnommen ist.

Species	Makroskopische Reaktion	Mikroskopische Reaktion
Meerschweinchen	1:165—1: 330	1: 250—1: 500
Pferde	1:165—1: 330	1: 330—1: 500
Kaninchen	1:165—1: 330	1: 250—1: 650
Katzen	1:200—1: 250	1: 330—1: 650
Ochsen	1:250	1: 500—1: 650
Hunde	1:100—1: 500	1: 250—1:1000
Menschen	1:165—1: 500	1: 330—1:1000
Schafe	1:250—1: 330	1: 330—1:1000
Ziegen	1:250—1: 500	1: 330—1:1000
Schweine	1:330—1: 500	1: 500—1:1000
Rinder	1:330—1: 500	1: 830—1:1000
Ratten	1:330—1: 630	1: 830—1:1000
Geflügel*)	1:665—1:1000	1:1000—1:1250

Wenn die angeführten Zahlen auch nicht die Bedeutung absoluter Werte haben, sondern je nach der angewandten Technik schwanken können, so sind doch größere Abweichungen von ihnen kaum zu erwarten. Speziell für die Agglutinationskraft des normalen Pferdeserums muss die Verdünnung 1 : 400 (Afanassieff) als makroskopischer Grenzwert gelten.

*) Hühner, Tauben, Enten, Gänse.

b) Bei rotzig infizierten Individuen steigt die agglutinierende Fähigkeit des Blutes nach einiger Zeit um das Mehrfache über die Norm. Nach BOURGES & MÉRY[32] beginnt bei Meerschweinchen die Steigerung nicht vor 9 Tagen nach der Infektion; die frühesten von FEDOROWSKY beobachteten Termine sind für Meerschweinchen — 10, 11, 12 Tage, für Katzen — 7, 10, für Kaninchen — 12, 15, für Hunde bis 9 Tage.

Der Grad der Steigerung ist aus nachstehenden Zahlen ersichtlich, welche wiederum der Arbeit FEDOROWSKYS entnommen sind.

Species	Infektion	Makroskopische Reaktion	Mikroskopische Reaktion
Meerschweinchen	tödlich	1:1000—1:2000	1:1250—1:4165
Pferde		1: 500—1:1000	1:1000—1:4165
Kaninchen	nicht tödlich	1:1000—1:1665	1:1665—1:5500
»	tödlich	1: 750—1:6250	1:1500—1:8250
Katzen	nicht tödlich	1:1000	1:1665
»	tödlich	1:1000	1:2500
Hunde	nicht tödlich	1: 330—1:2000	1: 500—1:5500
»	tödlich	1:2500—1:4150	1:4150—1:5500
Mensch	tödlich	1:1000	1:2500
Schaf	nicht tödlich	1:1000—1:3125	1:1665—1:5500
Ziege	nicht tödlich	1: 665—1:3125	1: 830—1:5500
Ratten	nicht tödlich	1:1000—1:2000	1:1665—1:2750

Auch die durch diese Zahlen bezeichneten Grenzen sind nicht als endgiltig feststehend zu betrachten; besonders nach oben hin sind sie noch einer bedeutenden Erweiterung fähig. So fanden WLADIMIROFF und AFANASSIEFF das Serum eines rotzigen Pferdes noch in der Verdünnung 1:1600 makroskopisch aktiv. Von praktischer Bedeutung ist der Umstand, dass der geringste bisher am Serum rotzkranker Pferde makroskopisch beobachtete Agglutinationswert 1:500 beträgt.

c) Die Rotzintoxikation hat gleichfalls eine Steigerung der agglutinierenden Fähigkeit des Blutes zur Folge. Schon die üblichen Malleïninjektionen zeigen einen solchen Effekt, wie ARPÁD an gesunden Pferden, FEDOROWSKY an Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden festgestellt haben. Selbst bei rotzigen Pferden wird durch das Malleïn die ohnehin gesteigerte Agglutinationskraft des Blutes noch weiter in die Höhe getrieben (POKSCHISCHEWSKY). Durch intravenöse Einführung abgetöteter Rotzkulturen erzielte KLEINE bei Ziegen und Eseln sehr stark (1:3000) agglutinierendes Serum, in einem Falle sogar ein Ziegenserum mit dem Werte 1:20000.

Die durch Intoxikation gewonnenen Resultate sind aber nicht von Bestand. Bei malleïnisierten Pferden sinkt der Agglutinationswert des Blutes in einigen Wochen zur Norm zurück (ARPÁD). In gleichem Sinne sind auch die Beobachtungen FEDOROWSKYS zu deuten, dass nämlich nach nicht tödlich verlaufender Rotzinfektion von Kaninchen, Schafen, Ziegen und Hunden die anfänglich sehr bedeutend erhöhte Aktivität des Serums mit der Zeit wieder zu ihrem Ausgangswert zurückkehrt.

d) Ob das Blut an heterogenen Krankheiten leidender Individuen ebenfalls eine gesteigerte Agglutinationskraft gegenüber den Rotzbazillen besitzen kann, ist von eminenter praktischer Bedeutung. Diese Frage ist wiederum am umfassendsten von FEDOROWSKY be-

handelt worden, indem er das Blut von 74 Pferden untersuchte, welche an den verschiedensten akuten und chronischen Infektionskrankheiten litten oder mit heterogenen Bakterientoxinen immunisiert wurden. In keinem Falle fand er so hohe Agglutinationswerte, wie sie konstant beim Rotz auftreten, obwohl bei einigen akuten Leiden (welche übrigens schon klinisch mit Rotz nicht verwechselt werden können) eine gewisse Steigerung über die Norm nicht zu verkennen war. Ebenso verhielt sich das Serum tuberkulöser Meerschweinchen. Hiermit stehen auch die vereinzelten Beobachtungen anderer Autoren (Bourges & Méry [33], Arpád) im Einklang, bis auf diejenigen von Foulerton, welche jedoch mit völlig unzulänglicher Technik ausgeführt worden sind.

4. **Die praktische Bedeutung der Agglutination** für die Rotzdiagnose hat eine verschiedene Beurteilung erfahren. Foulerton, welcher diese Bedeutung überhaupt in Zweifel zieht, und Bourges & Méry [33], welche sie stark eingeschränkt wissen wollen, sind durch ihre Arbeitsmethoden irregeleitet worden — ersterer indem er nicht genügende Verdünnungen verwandte, letztere dadurch, dass sie die Beobachtungen zu früh abschlossen, ohne das Ende der Reaktion abzuwarten. Andererseits gehen aber auch Rabieaux sowie Fedorowsky und Dediulin zu weit, wenn sie die Agglutinationsprüfung dem Malleïn in praktischer Beziehung gleichstellen.

Was die Sicherheit der Resultate betrifft, welche man mit der Agglutinationsprobe bei der Rotzdiagnose erzielen kann, so muss auch ich nunmehr auf Grund ausgedehnter Erfahrung zugeben, dass diese Probe alles leistet, was man von einer biologischen Methode verlangen kann. Trotzdem kann ich nicht genug davor warnen, dieselbe aus den Laboratorien hinauszutragen und sie, gleich dem Malleïn, in die Hand selbst Ungeübter geben zu wollen, so groß auch die Versuchung dazu sein mag, seitdem es sich erwiesen hat, das man mit abgetöteten Bakterien und ohne aseptische Kautelen arbeiten kann. Selbst sinnreiche Apparate zur Versendung sterilisierter Bakterienemulsionen und zur Verdünnung des Serums, wie sie Dediulin auf dem jüngsten Veterinärkongress zu St. Petersburg (1903) proponiert hat, können die Laboratoriumstechnik nicht ersetzen. Nur in Laboratorien lässt sich die absolute Gleichmäßigkeit in der Arbeit erreichen, welche zur Erzielung brauchbarer Resultate unerlässlich ist. Der angewandte Bakterienstamm, die Dichtigkeit der Emulsion, die Zusammensetzung der Flüssigkeiten, die Temperatur- und Belichtungsverhältnisse — alles das sind Faktoren, welche das Endergebnis beeinflussen. Und die richtige Beurteilung des Ergebnisses selbst hängt von Erfahrung und Uebung des prüfenden Auges ab. Dieses subjektive Moment lässt sich zunächst noch nicht eliminieren und dürfte für die von mir vertretene Ansicht ausschlaggebend sein.

Richtig gehandhabt ist die Agglutinationsprüfung ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel neben dem Malleïn; geradezu unersetzlich ist es aber in denjenigen Fällen von occultem Rotz, wo das Malleïn nicht angewandt werden kann und, wie Rabieaux hervorhebt, wo es sich um Untersuchung von Kadaverteilen handelt.

Endlich gewinnt die Agglutination noch praktische Bedeutung bei der Identifizierung zweifelhafter Rotzkulturen. Für diese Zwecke ist es vorteilhaft, nach dem Vorgange Kleines, sich ein hochwertiges Testserum durch Intoxikation von Laboratoriumstieren zu verschaffen.

F. Präzipitation.

In Bezug auf die Präzipitationsreaktion beim Rotz liegen noch zu wenig und zu unsichere Resultate vor, um über deren Bedeutung für die Diagnose etwas Bestimmtes aussagen zu können. Die ersten Versuche in dieser Richtung stammen von DEDIULIN[57, 58], sind aber von ihm nicht näher beschrieben worden. WLADIMIROFF[299] hat die Thatsache bestätigt, dass das Serum rotzkranker Pferde reichlichere Präzipitate in filtrierten Rotzkulturen erzeugt als dasjenige gesunder Tiere, und hat einige zahlenmäßige Belege hierfür erbracht. Da jedoch mit den Filtraten verschiedener Rotzkulturen ungleiche Resultate erzielt werden, so lassen sich noch keine so bestimmten Normen für die Präzipitation aufstellen, wie für die Agglutination. Wenn es gelingen sollte, was mit Sicherheit zu erwarten steht, für die Präzipitation eine zuverlässige Technik auszuarbeiten, so dürfte dieser diagnostischen Methode eine größere praktische Zukunft bevorstehen als der Agglutination, weil ihre Ausführung sich vermutlich wird leichter vom Labratorium emanzipieren können. Zudem würde sie durch ihre ideale Einfachheit (Bestimmung der Niederschlagsmenge in der Mischung zweier klarer Flüssigkeiten, einer gewöhnlichen chemischen Reaktion gleichkommen.

Litteratur.

Die in eckigen Klammern beigefügten Zahlen bezeichnen die Nummern des Werkes in diesem Verzeichnis, nach welchem der betreffende Autor citiert ist; Bg. = Baumgartens Jahresbericht; E. & S. = Ellenberger & Schütz Jahresbericht.

[1] J. ABOLENSKY, Rotz bei Raubtieren (russ.). Arch. f. Veter.-Wissensch., 1894. — [2] N. AFANASSIEFF, Beiträge zur Frage v. d. Serumdiagnose beim Rotz (russ.). Diss. Jurjeff 1900. — [3] A. S. ANDRIANOPOLIT, Zur Rotzdiagnose (russ.). Diss. Warschau 1902. — [4] P. ARCHANGELSKY, Rotz u. Malleïn. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1894. — [5] ARLOING, De la pneumobacilline comme réactif révélateur de la morve. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1893. — [6] JULIUS ARPÁD, Beitrag zur Agglutination des Rotzbacillus. Veterinarius, Bd. 25 (ungar.), Ref. im Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 1902. — [7] E. ARUCH & P. PETRINI, Contributo allo studio della immunità e curabilità etc. Il moderno Zooiatro, 1903. — [8] A. BABES, Action de l'extrait de sang du bœuf etc. Compt. rend. de l'Ac., t. 115, 1892. — [9] Ders., Note sur une substance isolée du bac. d. l. morve. Arch. de méd. expér. etc., 1892. — [10] V. BABES, Observation sur la morve; ibid., t. 3, 1891. — [11] Ders., Die Bekämpfung der Rotzkrankheit des Pferdes. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 39, 1902. — [12] V. BABES, P. RIGLER & C. PODASCA, Sur les toxines de la morve ... et le sérum antimorveux. Arch. d. scienc. méd., 1897 [Bg.]. — [13] A. BALDONI, L'argento colloidale Credé et la morva, & Ancora sull' uso dell' argento etc. Clinica veterinaria, Nr. 23 & Nr. 32, 1899. — [14] M. BALIZKI, Comment se comportent les chiens envers le virus d. l. morve. Compt. rend. des traveaux de l'Inst. vétér. à Kharkow, t. 2 (russ.), 1888. — [15] B. BANG, Forsög med. Malleïn. Tidsskrift for Veterinaerer, Bd. 22, 1892 [Bg.]. — [16] GIORGIO BARNI, Della diagnosi della morva etc. Clinica veter., 1893. — [17] BASSI, Il medico veterinario, 1872 [155]. — [18] S. K. BEINAROWITSCH, Ueber d. Dosierung d. Tuberkulins etc. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1903. — [19] A. W. BELITZER, Z. Frage v. d. Konservierungsdauer etc. Veter.-Rundschau (russ.), 1902. — [20] BENJAMIN, Sur la morve du lion etc. Bull. d. l. Soc. centr. vétér., 1885. — [21] BOLLINGER, Ztschr. f. Tiermed., 1875 [155]. — [22] Ders., Die Zoonosen, in v. Ziemssens Handb. d. spez. Pathol., Bd. 3, 1876. — [23] Ders., Kehlgangsdrüsen exstirpiert z. anat. Untersuch. etc. Ztschr. f. Tiermed., 1880 [89]. — [24] A. BONOME, Nuove osservazioni sull'efficacia diagn. e curat. dei prodotti del bac. della morva etc. Riforma med. II, 1894; deutsch in Deutsche med. Woch., 1894. — [25] A. BONOME & M. VIVALDI, Ueber die spezif. Wirkung einiger Substanzen u. s. w. Deutsche med. Woch., 1892. — [26] Dies., Sull' importanza della malleina etc. Riforma med., 1892. — [27] P. J. BOROWSKY, Zur Immunisation gegen Rotz. Veter.-Rundschau (russ.), 1899. — [28] BOSCHETTI, La maleina e il siero di sangue morvoso etc. Il moderno Zooiatro, 1892. —

[29] Bouchard, Capitan & Charrin, Note sur la culture du microbe de la morve etc. Compt. rend. de l'Ac., 1882 [189]. — [30] Bouley, Recueil de méd. vétér., 1843 [190]. — [31] Ders., ibid., 1861 [190]. — [32] Bourges & Méry, Recherches sur le séro-diagnostic de la morve. Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1898. — [33] Dies., Note sur le séro-diagnostic de la morve. Arch. de méd. expér. etc., 1900. — [34] Breschet & Rayer, De la morve chez l'homme, chez les solipèdes etc. Recueil de méd. vétér., 1840. — [35] Vincenzo Brigidi, cit. nach Löffler [155]. — [36] Brigidi, Lo sperimentale, 1873 [155]. — [37] P. Bromberg, De l'influence des plus hautes températures etc. Comp. rend. de traveaux de l'Inst. vétér. à Kharkow, t. 3 (russ.), 1889 et 1890. — [38] Burgess, The Lancet, 1837 [34]. — [39] Cadéac & Malet, La transmission de la morve sur le porc. Recueil de méd. vétér., 1886. — [40] Dies., Rev. vétér., p. 406, 457, 1886. — [41] Dies., ibid., p. 517, 1886. — [42] Dies., Resistance du virus morveux etc. Ibid., 1886 et 1887. — [43] Giuseppe Cao, L'Ufficiale Sanitario, 1898; Ref. in Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899. — [44] Chardin, Diagnostic de la morve etc. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1893. — [45] v. Chelchovski, Mikrosk. Diagnose des Rotzes an lebenden Pferden. Arch. f. Veter.-Wissensch. (russ.), 1889; deutsch in Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1889. — [46] Ders., Zur Charakteristik des Rotzcontagiums. Kochs Revue f. Tierheilk., 1891 [Bg.]. — [47] P. N. Chenot & J. Picq, De l'action bactéricide du sérum etc. Comp. rend. d. l. soc. d. biol., 1892. — [48] Christot & Kiener, Compt. rend. de l'Ac., t. 67 et Recueil de méd. vétér., 1868 [155]. — [49] R. Cecil Cochrane, Glanders in South Africa. Journ. comparat. Path. and Therapeut., 1902. — [50] Colin, Bull. de l'Ac. de méd., 1868 [155]. — [51] Comeny, Morve latente dévoilé par . . . malléine. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1892. — [52] Csokor, Rotz bei einem Schafe etc. Oester. Ztschr. f. wiss. Veterinärk., 1888 [Bg.]. — [53] Curtis, The Veterinarian, 1840 [190]. — [54] Debrade, Arch. vétér., 1883 [190]. — [55] Decroix, Journ. de méd. vétér. milit. de France, 1863 [155]. — [56] Ders., Morve du chien. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1883. — [57] A. Dediulin, Zur Rotzdiagnose. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1899. — [58] Ders., Zur Serumdiagnose bei Rotz. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1900. — [59] Ders., Zur Diagnose u. Bekämpfung d. Rotzes. Ebd., 1902. — [60] A. Degive, Diagnostic de la morve etc. Ann. de méd. vétér., 1887 [E. & S.]. — [61] Ders., Diagnostic . . . pomme de terre. Ibid., 1888 [E. & S.]. — [62] Ders., Diagnostic . . . malléine. Ibid., 1892. — [63] Dieckerhoff, Beobachtungen . . . Arg. colloidale. Berl. tier. Woch., 1899. — [64] Dieckerhoff & Lothes, Beiträge zur Beurteilung d. Malleïns. Ebd., 1891 u. 1892. — [65] Dietz, Spermin bei Impfrotz. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1897. — [66] E. P. Dshunkowsky, Rotzinfektionsversuch bei einem Kamel. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1899. — [67] Duffaut, Rev. vétér., 1888 [E. & S.]. — [68] Ercolani, Il medico veterinario, 1861 [155]. — [69] Victor Fedorowsky, Zur Agglutination der Rotzmikroben etc. (russ.), Diss. Jurjeff 1902. — [70] Ernest Finger, Zur Frage der Immunität und Phagocytose bei Rotz. Zieglers Beitr., Bd. 6, 1889. — [71] H. Foth, Untersuchungen über die wirksamen Bestandteile d. Malleïns und über Malleïn. Ztschr. f. Veterinärk., Bd. 4, 1892. — [72] Ders., Ueber die praktische Bedeutung d. trockenen Malleïns. Ztschr. f. Tiermed., Bd. 19, 1893. — [73] Ders., Gleicher Titel. Ebd., Bd. 20, 1894. — [74] Ders., Ueber die Gewinnung eines festen Malleïns und über seine Bedeutung u. s. w. Berlin 1896. — [75] A. Foulerton, On serumdiagnosis in glanders. The Lancet, 1897. — [76] Friedberger, Chron. Rotz beim Pferde. Jahresb. d. k. Central-Tierarzneischule in München, 1876 bis 1877. — [77] Frederikse, Sur l'usage d. l. malléine. Recueil de méd. vétér., 1895. — [78] S. St. Furtuna, Das Resultat der in Rumänien mit Malleïn gemachten Experimente. Berl. tierärztl. Woch., 1901. — [79] Bruno Galli-Valerio, Seconde contribution etc. Centralbl. f. Bakt., I. Ab., Bd. 28, 1900. — [80] V. Galtier, Recueil de méd. vétér., 1880 [176]. — [81] Ders., Inoculation d. l. morve au chien. Compt. rend. de l'Ac., t. 92, 1881. — [82] Ders., Diagnostic expérimental etc. Journ. de méd. vétér., 1901. — [83] Ders., Action de l'essence de térébenthine etc. Ibid., 1901. — [84] Ders., Action d. l. glycérine etc. Ibid., 1902. — [85] N. Gamaleïa, Sur l'exaltation d. l. virulence du b. morveux. Ann. Pasteur, 1890. — [86] Gerlach, Jahresb. d. k. Tierarzneischule zu Hannover, 1868 [155]. — [87] Ders., ebd., 1869 [155]. — [88] N. Ch. Godsiazky, Zur Rotzdiagnose (russ.). Bote f. öffentl. Veter.-Wes., 1900 und Arch. f. Veter.-Wiss., 1901. — [89] P. Gordejeff, Operative Bestimmung d. Pferderotzes. Veter.-Bote (russ.), 1884. — [90] Grünwald, Zur Differentialdiagnose des Rotzes. Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1884 [E. & S.]. — [91] Ders., Uebertragungsversuche u. s. w. Ebd., 1888 [Bg.] und russ. in Arch. f. Veter.-Wiss., 1888. — [92] Guinard & Artaud, Étude comparée . . . la malléine et la tuberculine. Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1895. — [93] Gutzeit, Ueber Malleïn. Ztschr. f. Veterinärk., Bd. 4, 1892. — [94] Hamont, cit. nach Löffler [155]. — [95] Haubner, Magazin von Gurlt & Hertwig, 1859 [190]. — [96] Hell & Töper, The veter. journ., 1893 [142]. —

[97] CH. HELMANN, Diagnose des Rotzes mittels subkutaner Injektionen von Rotzbazillenextrakt. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1891. — [98] HERTWIG, Magazin f. d. ges. Tierheilk., 1874 [155]. — [99] HEYNE, Versuche mit Rotzlymphe. Berl. tier. Woch., Nr. 33 u. 48, 1891 und Nr. 32, 1893. — [100] Ders., Ueber die Ergebnisse ... in Posen. Ebd., 1895. — [101] W. HOARE & J. PEARD, Journ. comparat. Path. and Therapeut., 1894 [E. & S.]. — [102] H. HOLTZENDORFF, Ein Beitrag ... Malleïn. Berl. tier. Woch., 1894. — [103] L. J. HOOGKAMER, Tierärztl. Blätter f. Niederl. Indien, 1897 [E. & S.]. — [104] FERD. HUEPPE, Beobachtungen über d. Wirkung d. Malleïns. Berl. tier. Woch., 1894. — [105] HUMBERT, Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1894. — [106] FR. HUTYRA & H. PREISZ, Ueber d. diagn. Wert des Malleïns. Ztschr. f. Tiermed., Bd. 20, 1894. — [108] P. JAWORSKY, Rotzdiagnose mittels Malleïn. Gelehrte Aufzeichn. d. Veter.-Instituts zu Kasan (russ.), 1893. — [108] Ders., Arch. f. Veter.-Wissensch. (russ.), 1895. — [109] C. O. JENSEN, Ueber die Serumagglutination. Maanedsskrift for Dyrlaeger, 1901; deutsch in Berl. tier. Woch., 1901. — [110] S. JEWSEÏENKO, Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1896. — [111] A. JOHNE, Bericht über d. Veter.-Wesen im Königr. Sachsen, 1870 [190]. — [112] Ders., ebd., 1891 [E. & S.]. — [113] S. IZKOWITSCH, Zur Diagnose des Rotzes (russ.). Dissert. Dorpat 1888. — [114] O. KALNING, Zur Diagnose des Rotzes. Arch. f. Veter.-Wissensch. (russ.), 1891. — [115] KARSTEN-HARMS & KOCH, Jahresb. d. Tierarzneischule zu Hannover, 1875 [155]. — [116] TH. KITT, Versuche über Züchtung des Rotzpilzes. Jahresber. d. k. Centr.-Tierarzneischule München, 1883—84. — [117] Ders., Ueber Impfrotz beim Igel. Woch. f. Tierheilk., 1887. — [118] Ders., Impfrotz bei Waldmäusen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 1887. — [119] Ders., Ueber Impfrotz bei Wühlratten. Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1888. — [120] Ders., Die Rotzdiagnostik mittels Malleïn. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 4, 1893 [Bg.]. — [121] Ders., Neueres über Rotz- und Malleïnproben. Ebd., Bd. 6, 1895 [Bg.]. — [122] Ders., Versuche über Rotz und Malleïn. Jahresb. d. tier. Hochschule in München, 1896—97 [Bg.]. — [123] Ders., Malleïnprüfungen in Bayern. Woch. f. Tierheilk., 1901 [E. & S.]. — [124] F. K. KLEINE, Ueber Rotz. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 44, 1903. — [125] KLENKE, Journ. vétér. et agric. de Belgique, 1846 [155]. — [126] K. S. KLEPZOFF, Immunisierung mit Proteïnen des b. mall. Veter.-Rundsch. (russ.), 1899. — [127] F. KOCOUREK, Veterinarius (ungar.), 1894 [E. & S.]. — [128] FR. v. KORÁNYI, Zoonosen. Nothnagels Handb. d. spez. Path. u. Ther., Bd. 5, 1897. — [129] A. A. KRAJEWSKY, Rotzübertragung auf Karnivoren. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1882. — [130] Ders., Malleïn bei schwer erkennbarem Rotz. Ebd. (russ.), 1893. — [131] Ders., Zur Malleïnfrage. Ebd. (russ.), 1899. — [132] D. KRANZFELD, Zur Kenntnis d. Rotzbacillus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 1887. — [133] KRASNOWSKY, Rotz bei Hunden. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1902. — [134] K. KRESLING, Sur l. préparation et l. composition d. l. malléine. Arch. d. sciences biol., vol. 1, 1892. — [135] Ders., Zur Biol. u. Chemie ... des Rotzbacillus. Pharmac. Ztschr. f. Russland, 1894. — [136] KUTSCHER, Zur Rotzdiagnose. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 21, 1895. — [137] LAFOSSE, Rev. vétér. de Toulouse, 1876 [155]. — [138] LAHNE, Zur Diagnose des Lungenrotzes. Oesterr. Monatsh. f. Tierzucht, 1889 [Bg.]. — [139] LAQUERRIÈRE, ... inoculation d. l. morve au chien. Recueil d. méd. vétér., 1884. — [140] Ders., 4 Notes sur l'emploi d. l. malléine. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1892. — [141] Ders., Sur l. malléine. Ibid., 1894. — [142] M. LAWRINOWISTCH, Heilungsversuche u. s. w. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1903. — [143] LEBLANC, Bull. de l'acad. royale de méd., t. 4, 1838 (?) [34]. — [144] C. LEBLANC, S. l. malleïne. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1893. — [145] Ders., ibid., 1894. — [146] Ders., Recueil de méd. vétér., 1895. — [147] E. LECLAINCHE, Études s. l. malléine. Rev. vétér., 1892. — [148] Ders., ibid., 1894. — [149] Ders., ibid., 1896. — [150] LEISERING, Bericht über d. Veter.-Wesen in Sachsen, 1864 [248]. — [151] HANS LEO, Beitr. z. Immunitätslehre. Ztschr. f. Hyg., Bd. 7, 1889. — [152] LEONHARDT, Z. Wirkung v. Arg. colloid. u. s. w. Deutsche tier. Woch., 1899. — [153] A. LIAUTARD, Some experim. researches on the use of malleine. Amer. veter. Review, 18, 1895. — [154] F. LISSITZYN, L'inoculation d. l. morve de chevaux au chat etc. Compt. rend. des travaux de l'Inst. vétér. à Kharkow (russ.), 1888. — [155] LÖFFLER, Die Aetiologie der Rotzkrankheit. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1886. — [156] E. MACÉ, Traité pratique de bactériologie, 4. édit., Paris 1901. — [157] J. MAC FADYEAN, Malleïn as an aid etc. Journ. compar. Path. and Therapeut., vol. 6, 1893. — [158] Ders., The diagnostic value of the local reaction etc. Ibid., vol. 7, 1894. — [159] Ders., Preliminary note on serodiagnosis of glanders. Ibid., vol. 9, 1896. — [160] Ders., The curability of glanders. Ibid., vol. 13, 1900. — [161] MAC FADYEAN & HUNTING, Malleïn as an aid etc. Ibid., vol. 5, 1892. — [162] A. MAKOLDY, Veterinarius (ungar.), 1892 u. 1893 [E. & S.]. — [163] M. MALZEFF, Les chats et les glandes sousmaxillaires etc. Compt. rend. des travaux de l'Inst. vétér. à Kharkow, t. 3, (russ.), 1889—90. — [164] Ders., Le chat dans l. diagnostic d. l. morve. Ibid. — [165] Ders., Rotz-

immunität b. Pferde. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1891. — [166] Ders., Versuch m. Malleïn. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1892. — [167] Ders., Wirkung d. Arg. colloid. etc. Veter.-Rundsch. (russ.), 1900. — [168] MARCONE, Immunità dei bovini contro la morva. Riforma veter., 1900 [189]. — [169] N. N. MARIE, Zur Rotzdiagnose. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1894. — [170] Ders., Gegenwärtiger Stand u. s. w. Arch. russes de Pathol. etc., t. 14 (russ.), 1902. — [171] W. MATWEÏEFF, Bereitung und diagn. Bedeutung d. Malleïns. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1902. — [172] MESNARD, Morve du chien. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1884. — [173] MEYRICK, The veter. journ., 1883 [190]. — [174] W. MIKRUKOFF, De la modification . . . des globules rouges etc. Compt. rend. des travaux de l'Inst. vétér. à Kharkow (russ.), t. 3, 1889—90. — [175] Mitteilungen aus den amtl. Veterinär-Sanitätsberichten, Berichtsjahr 1899 (zusammengestellt v. J. Esser u. W. Schütz). Arch. f. Tierheilk., Bd. 27, 1901. — [176] RUDOLF MOLKENTIN, Ein Beitrag z. Sicherstellung d. Diagnose d. occult. Rotzes. Dissert. Dorpat 1883. — [177] L. MOZARSKY, Wirkung der wichtigsten Verdauungssäfte auf d. Rotzcontagium. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1891. — [178] NEIMANN, Au sujet du traitement d. l. morve. Bull. d. l. centr. vétér., 1890. — [179] W. NIKOLSKY, Bedeutung d. Serumdiagnose b. Rotz. Arch. f. Veter.-Wiss., 1900. — [180] ED. NOCARD, Deux moyens d. diagnostic rapide etc. Recueil de méd. vétér., 1889. — [181] Ders., Application d. l. malléine etc. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1892. — [182] Ders., Sur la malléine. Ibid., p. 79, 1894. — [183] Ders., ibid., p. 180, 1894. — [184] Ders., Sur une lymphangite ulcéreuse etc. Ann. Pasteur, t. 10, 1896. — [185] Ders., Sur les tubercules translucides etc. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1896. — [186] Ders., Autopsie de chevaux morveux guéris. Rec. de méd. vétér., 1897. — [187] Ders., La prophylaxie d. l. morve du cheval. Ibid., 1897. — [188] Ders., La morve peut récidiver etc. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1899. — [189] ED. NOCARD & E. LECLAINCHE, Les maladies microbiennes des animaux, 3. édit., Paris 1903. — [190] E. NONIEWICZ, Zur Spontanheilung b. Rotz. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1890. — [191] Ders., Bakteriol. Blutuntersuchungen b. Rotz. Ebd., 1891. — [192] Ders., Noch ein Hilfsverfahren z. Rotzdiagnose. Ebd., 1897. — [193] NORDSTRÖM, Tidskrift for Veterinairer, Stockholm 1862 [248]. — [194] J. OSKOLKOFF, Zur Wirkung d. Malleïns auf . . . d. Rotzbazillen (russ.). Dissert. Jurjeff 1899. — [195] P. D. OSSIPTSCHUK, Magister Potapenko etc. Veter.-Rundsch. (russ.), 1900. — [196] LEONARD PEARSON, Recent experiments with mallein etc. Journ. of compar. med. and veter. arch., Bd. 12, 1891. — [197] J. PENBERTHY, Malleïn as an aid etc. und Further observations regard malleïn. Journ. compar. Path. and Therapeut., vol. 6, 1893. — [198] PETERS, Das Rotztilgungsverfahren u. s. w. Berl. tier. Woch., 1894. — [199] PETERS & FEHLISCH, Beitr. z. d. Impfversuchen mit Preussescher Rotzlymphe u. s. w. Ebd., 1891. — [200] A. PETROWSKY, Natürl. Rotzinfektion bei Kamelen. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1900. — [201] Ders., Malleus Cameli etc. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1903. — [202] PEUSCH, cit. nach Löffler [155]. — [203] M. F. PEUNHU, Sur la morve de mouton. Compt. rend. de la soc. de biol., 1889. — [204] PILAVIOS, D. Malleïn als Heilmittel u. s. w. Berl. tier. Woch., 1893. — [205] R. A. PLEMPER VAN BALEN, Argentum colloidale. Holländ. Ztschr., 1901 [E. & S.]. — [206] POETSCHKE, Rotz. Ztschr. f. Veterinärk., 1900. — [207] N. A. POKSCHISCHEWSKY, Agglutination als diagn. Methode f. Rotz. Arch. russes de pathol. etc., t. 12 (russ.), 1901. — [208] J. POTAPENKO, Zur Rotzdiagnose. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1892. — [209] Ders., Zur diagn. Bedeutung d. Malleïns u. s. w. Ebd. (russ.), 1898. — [210] Praktische Erprobung des Malleïns in Budapest. Berl. tier. Woch., 1895. — [211] M. PRETTNER, D. Zuverlässigkeit d. Strausschen Methode. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 1899. — [212] Ders., Exper. . . . Immunität d. Rindes gegen Rotz. Ebd., Bd. 30, 1901. — [213] M. PREUSSE, Beitr. z. Aetiologie d. Rotzkrankheit. Berl. tier. Woch., 1889. — [214] Ders., Versuche mit Rotzlymphe. Ebd., 1891. — [215] Ders., Die Beurteilung d. Malleïnreaktion. Ebd., 1894. — [216] PRINZ (Dresden), Brief an Rayer, cit. in Breschet et Rayer. — [217] PRUS, Ueber d. Wirkung d. Malleïns u. s. w. Oesterr. Ztschr. f. wiss. Veterinärk., Bd. 14, 1894 [Bg.]. — [218] PRUSCHKOWSKY, Malleïn- u. Tuberkulininjektionen u. s. w. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1896. — [219] PÜTZ, Ztschr. f. Veter.-Wiss., Bern 1876 [155]. — [220] A. RABIEAUX, Contrib. au Sérodiagnostic d. l. morve. Recueil de méd. vétér., 1902. — [221] J. RADIN, Versuch mit Malleïn u. s. w. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1893. — [222] Rapport sur les expériences faites à Montoire etc. Rev. vétér., 1893. — [223] RASSAU, Beobachtungen über Rotz und . . . Arg. colloid. Berl. tier. Woch., 1900. — [224] ST. V. RÁTZ, Ueber d. Malleïn (Mitt. aus d. VIII. internat. Kongr. f. Hygiene in Budapest). Ebd., 1894. — [225] RENAULT, Bull. de l'Acad. royale de méd., t. 4 [34]. — [226] RENAULT & BOULEY, Extrait du compte-rendu des travaux de l'École . . . d'Alfort . . . 1839—40. Rec. de méd. vétér., 1840. — [227] Dies., ibid., 1842 [248]. — [228] REUL, L'inoculation d. l. morve du cheval au

chien etc. Ann. de méd. vétér., 1882 [189] und Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belgique, 1882 [155]. — 229 Rieck, Zur Diagnose d. Rotzkrankheit. Ztschr. f. Tiermed., 1888. — 230 Rivolta, Giornale di med. vet., 1868—69 [155]. — 231 Röder, Beitr. z. Kenntnis . . . d. Arg. colloid. etc. Deutsche tier. Woch., 1899. — 232 A. Rudenko, Bakteriol. Untersuchungen der Lymphdrüsen u. s. w. Compt. rend. des travaux de l'Inst. vétér. à Kharkow (russ.), t. 2, 1888. — 233 Dasselbe kürzer deutsch in Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, 1889. — 234 P. A. Sacharoff, Künstl. Immunisierung von Pferden u. s. w. Ibid. (russ.), t. 2, 1888. — 235 Ders., Zur Biologie d. Rotzkontagiums u. s. w. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1893. — 236 Ders., Malleïn u. seine Anwendung u. s. w. Ebd., 1893. — 237 Ders., Wirkung d. Stoffwechselprodukte der Rotzbakterien u. s. w. Ebd., 1893. — 238 Ders., Wirkung d. Brown-Séquardschen Auszuges u. s. w. Wratsch (russ.), 1893. — 239 Sadowsky, Russkaia Medicina, 1891. — 240 Saint Cyr, Nouvelles études sur la contagion d. l. morve. Paris 1864 [190]. — 241 Saint Cyr & Delarbeyrette, Recherches expérim. sur la transmission de la morve etc. Journ. de méd. vétér., 1866 [22]. — 242 Salmon, Glanders. Fourth and fifth animal reports of the bureau of animal industry for the years 1887 and 1888, Washington 1889 [Bg.]. — 243 N. A. Schadrin, Zur Frage v. d. diagn. Injektionen d. Malleïns. Broschüre (russ.), Moskau 1898. — 244 Schäfer, Versuche üb. d. Uebertragbarkeit d. Rotzes u. s. w. Ztschr. f. Tiermed., 1882 [176]. — 245 J. Schantyr, Rotzimpfungen an Fröschen. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1902. — 246 Arthur Schattenfroh, Ueber d. Wirkung v. Bakterienproteïnen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, 1894. — 247 Schilling, Rusts Magazin f. d. gesamte Heilkunde, Bd. 11, 1821 [155]. — 248 Gotthard Schimming, Zur Frage über d. Ansteckungsfähigkeit d. Rotzblutes. Dissert. Dorpat 1875. — 249 Schindelka, Einige Erfahrungen . . . d. Malleïns als diagn. Mittel. Oesterr. Ztschr. f. w. Veterinärk., Bd. 5, 1894 [E. & S.]. — 250 Ders., Einige Versuche . . . d. Malleïn anderen Bakterienproteïnen gegenüber. Ebd., Bd. 6, 1895 [E. & S.]. — 251 W. Schütz, Malleïnversuche. Arch. f. Tierheilk., Bd. 20, 1894. — 252 Ders., Zur Lehre v. Rotz — Malleïnversuche, Ebd., Bd. 24, 1898. — 253 E. A. de Schweinitz & L. F. Kilborne, The use of Malleïn etc. Journ. of comparat. Med. etc., 1892. — 254 E. Semmer, Sur la valeur diagnostique etc. Arch. des sciences biol., vol. 1, 1892. — 255 Ders., Ueber die gutartige heilbare Form des Rotzes. Ztschr. f. Tiermed., Bd. 20, 1894. — 256 Ders., Ueber d. diagn. Bedeutung des Malleïns u. s. w. Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1895. — 257 Ders., Malleïn u. Tuberkulin. Ebd., 1898. — 258 E. Semmer & A. Wladimiroff, Sur la valeur diagnostique etc. Arch. d. sciences biol., t. 1, 1892. — 259 Serzaloff, Ueber d. Empfänglichkeit d. Hunde f. Rotz u. s. w. Veterinär-Werk (russ.), 1886 [113]. — 260 G. S. Shattok, Presence of fat in the glanders bacillus. The Lancet, 1898. — 261 Siedamgrotzky, Bericht über d. Veter.-Wesen im Königr. Sachsen f. d. Jahr 1876 [155]. — 262 Siegmund, Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, 1873 [155]. — 263 De Silvestry, Il medico veter., 1873 [155]. — 264 Spinola, cit. nach Löffler. — 265 N. D. Stepanoff, Malleïn als Diagnostikum bei Rotz. Gelehrte Notizen d. Kasanschen Veter.-Inst. (russ.), 1893. — 266 J. Straus, Sur un moyen de diagn. rapide d. l. morve. Arch. de méd. expér. etc., t. 1, 1889. — 267 Ders., Essais de vaccination contre la morve. Ibid., 1889. — 268 M. Tartakowsky, Rotz bei Hamstern. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1901. — 269 J. P. Thomassen, De malleïne als Diagnosticum. Tijdschrift voor Veeartsenijkunde etc., 1891 [E. & S.]. — 270 A. S. Timtschenko, cit. nach Dediulin [59]. — 271 J. Tomilin, Malleïninjektionsversuche etc. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1894. — 272 Trasbot, Arch. vétér. publ. à l'Ecole d'Alfort. 1876 [155]. — 273 Ders., Rapport . . . morve aigue chez l. chien. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1883. — 274 Ders., Inocul. d. l. morve à des cobayes etc. Ibid., 1884. — 275 O. R. Tröster, Ztschr. f. Veterinärk., Bd. 4, 1892. — 276 Ders., Ueber Malleïnimpfungen b. Truppenpferden. Milit. Veter.-Ztschr., Bd. 7, 1895 [E. & S.]. — 277 Ders., Bericht über d. m. Malleïnimpfungen u. s. w. Ztschr. f. Veterinärk., Bd. 8, 1896. — 278 Ders., Einige Bemerkungen über d. Form d. Rotzbacillus u. s. w. Ebd., Bd. 12, 1900. — 279 J. Trombitás, Veterinarius (ungar.), 1893 [E. & S.]. — 280 W. S. Trofimoff, Zur Diagnose d. Rotzes. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1902. — 281 Tscherning-Bagge, Canstatt. Jahresb., 1858 [190]. — 282 Ullrich, cit. nach Löffler. — 283 Unterberger, Ztschr. f. Tiermed., 1876 [155]. — 284 D. M. Uspensky, Die heilenden Eigenschaften d. Tierorgane (russ.). St. Petersburg 1894. — 285 Erich Viborg, Versuche und Erfahrungen über die Wirkung verschiedener Gifte auf Tiere, Kopenhagen 1795 [155]. — 286 Ders., Versuche, welche die Identität der Mauke und der ächten Kuhpocken, so wie die Unwirksamkeit letzterer als Präservativmittels gegen die Druse, bey Krätze und den Rotz beweisen. Sammlung von Abhandlungen für Thierärzte und Oekonomen. Bd. 5, Copenhagen 1807. 287 Violet, Journ. de méd. vétér., 1883 [E. & S.]. — 288 Viseur, Recueil de méd.

vétér., 1876 [155]. — 289 S. W. Waganoff, Ueber das Blut rotziger Tiere (russ.). Dissert. Dorpat 1891. — 290 Ders., Rotz b. Löwen. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1894. — 291 N. P. Wassilieff, Wöchentl. klin. Zeitung (russ.), 1883 [170], cf. Deutsche med. Woch., 1883. — 292 A. Weichselbaum, Zur Aetiol. d. Rotzkrankh. d. Menschen. Wiener med. Woch., 1885. — 293 G. G. Wilenz, Malleïnisation u. s. w. Veter.-Rundschau (russ.), 1901 u. 1902. — 294 Wirth, Arch. f. Tierheilk. v. einer Gesellschaft Schweizer Tierärzte, Bd. 6, Zürich 1844 [155]. — 295 A. W. H. Wirtz, Allg. Bericht über Versuche m. Malleïn, ausgeführt 1896 auf Befehl der Regierung. Holländ. Ztschr., 1898 [E. & S.]. — 296 A. Wladimiroff, Sur la sensibilité des animaux à la toxine d. l. morve. Arch. des sciences biol., t. 4, 1896. — 297 Ders., Sur le phénomène d'agglutination dans la morve. Recueil de méd. vétér., 1897. — 298 Ders., St. Petersb. med. Woch., Nr. 51, 1898. — 299 Ders., Ueber Agglutination bakterienfreier Filtrate v. Rotzkulturen. Ebd., 1900. — 300 Ders., ebd., Nr. 23, 1903. — 301 W. Woronzoff, N. Eckert, A. Rudenko & K. Arefin, Versuche mit der Anwendung des Malleïns in der russischen Armee. (Deutsche Ausgabe), St. Petersburg 1894. — 302 Wyrshikowsky, Einige Versuche mit Helmanns Malleïn. Arch. f. Veter.-Wiss., 1893.

Während des Druckes erschienen: Montague Heanley, Agglutination and sedimentation in human glanders. Lancet, 1904.

XXV.

Die Immunität bei Diphtherie.*)

Von

Professor E. Wernicke.

Direktor des Kgl. hygienischen Institutes zu Posen.

I. Historisches und Immunisierungsmethoden.

Erst nachdem die Bedeutung des von LÖFFLER[1] im Jahre 1884 entdeckten Diphtheriebacillus durch den Entdecker selbst und andere Forscher wie ROUX & YERSIN[2], ZARNIKO[3], ESCHERICH[4] u. a. als des Erregers der menschlichen Diphtherie über jeden Zweifel erhaben hingestellt worden war, und nachdem weiter durch die Auffindung des Diphtheriegiftes, das der Bacillus im Körper und in den künstlichen Kulturen erzeugt, die Erregung der Krankheit durch den Diphtheriebacillus und das ganze Krankheitsbild so deutlich geworden war, wie bis dahin bei keiner andern infektiösen Krankheit, konnten Untersuchungen über die Immunität bei Diphtherie mit Erfolg in Angriff genommen werden. Wegen der Klarheit des gesamten infektiösen Prozesses, zustande gekommen durch eine Intoxikation, eine Vergiftung des Organismus durch ein Infektionsgift, musste der Blick der Forscher auf dem Gebiete der Immunität unmittelbar nach Entdeckung dieses ersten sicher festgestellten und leicht darstellbaren Bakterientoxins mit größtem Interesse sich dieser Infektionskrankheit zuwenden. Und dies um so mehr, als ja die PASTEURschen Immunisierungsmethoden bei Milzbrand, Hühnercholera und Tollwut, die anknüpften an die JENNERsche Schutzpockenimpfung, so großartige Resultate schon ergeben hatten und eine gewaltige, verheißungsvolle Perspektive eröffneten.

Als nun im Jahre 1889 KITASATO[5] den Erreger des Wundstarrkrampfes reinzüchtete und es damals l. c. S. 232 als überaus wahrscheinlich hinstellen konnte, dass auch der Symptomenkomplex des Wundstarrkrampfes durch ein von den Tetanusbazillen im Körper erzeugtes Toxin hervorgerufen würde:

---

* Große und wichtige, eigentlich zu diesem Kapitel gehörige Teile, wie die Lehre von den Antitoxinen im speziellen, die Wertbestimmung des antitoxischen Serums, die Beziehungen der Antitoxine zur Immunitätstheorie nach EHRLICH und anderen Forschern sind in anderen Kapiteln dieses Buches nach dem Plane des großen Gesamtwerkes behandelt. Namentlich steht dieses Kapitel in enger Beziehung zu Kap. VII, Bd. I und Kap. XVII, Bd. II, sowie zu mehreren Kapiteln des Bd. IV.

»anscheinend verschwinden also die Tetanusbazillen im Tierkörper sehr schnell, nachdem sie in Reinkultur verimpft worden sind; trotzdem veranlassen sie aber ganz typischen Tetanus bei den Versuchstieren. Vermutlich produzieren die Bazillen vor ihrem Verschwinden irgend ein chemisch wirksames Gift u. s. w.«

da war es sicherlich kein Zufall, dass gerade BEHRING, der mit KITASATO damals am hygienischen Institute in Berlin war, auf diese neuen Bakteriengifte, als die Ursache ganz bestimmter Krankheiten, sein Augenmerk richtete und die Tragweite dieser Forschungen, die spezifische Gifte in dem Blut und der Säftemasse der erkrankten Tiere nachgewiesen hatten, für die Immunität, die Verhütung und Heilung von Infektionskrankheiten mit weitem Blicke schon damals erkannte. Hatte er doch die Wirkungsweise des Jodoforms schon vor langen Jahren als dahingehend erklärt, dass dieses Antisepticum bakterientötende Eigenschaften in ungewöhnlichem Sinne habe, indem es zu den Stoffwechselprodukten der Bakterien in eigenartiger Beziehung steht, dadurch dass diese Stoffwechselprodukte selbst aus dem Jodoform Jodverbindungen abspalten, die ihrerseits bakterientötend wirken. Es werden aber auch die Stoffwechselprodukte von Eiterbakterien selbst, wie das BRIEGERsche eitererzeugende Kadaverin, durch Zusammenmischung mit Jodoform umgewandelt, so dass sie nicht mehr krankmachend, eitererregend wirken. BEHRING hatte also in dem Jodoform einen Stoff gefunden, der sich gegen die Stoffwechselprodukte der Eiterbakterien, die eigentlich krankmachenden Agentien, richtete.

Weiter hatte BEHRING schon im Jahre 1888 die natürliche relative Widerstandsfähigkeit und Immunität erwachsener weißer Ratten gegen die Milzbrandinfektion als auf Kräften beruhend festgestellt, die im intravaskulären und extravaskulären Blute ihren Sitz haben, und die sich in der Art äußern, dass sie in der Lage sind, die in das Rattenblut hineingebrachten Milzbrandbakterien abzutöten, also, wie wir heute sagen, bactericider Natur sind. Bei der weiteren Verfolgung der Angelegenheit hatte es sich gezeigt, dass das Blut und Blutserum vieler für Milzbrand hochgradig empfänglicher Tiere diese bactericiden Eigenschaften dem Milzbrandbacillus gegenüber nicht besaßen. Auch durch diese Studien wurde BEHRING auf infektionswidrige Kräfte des Serums hingewiesen, die später in der Lehre von der natürlichen Immunität als die BUCHNERschen Alexine eine große Rolle gespielt haben.

Weitere eigene Forschungen zeigten BEHRING immer mehr, wie auch in dem Blutserum künstlich immunisierter Tiere Kräfte vorhanden waren, die mit dem Bestehen und Vorhandensein der Immunität in innigster Beziehung standen. So stellte er in den glänzenden, mit NISSEN's zusammen durchgeführten Versuchen fest, dass zwischen Immunität eines Tieres gegen eine Bakterienkrankheit und zwischen der bakterienfeindlichen, »antiseptischen« Wirkung seines Serums sich gesetzmäßige Beziehungen nachweisen lassen. Bei den Immunisierungsversuchen von Meerschweinchen gegenüber dem Vibrio Metschnikovi betonte BEHRING (l. c.) aber schon die Spezifität der Wirkung des Blutserums der immunisierten Meerschweinchen gegenüber dem Vibrio mit folgenden Worten:

»Den größten Wert legen wir auf dasjenige unserer Versuchsergebnisse, welches den Beweis liefert, dass bei den gegen Vibrionenseptikämie (künstlich) immunisierten Meerschweinchen, durch den Akt der Immunisierung Stoffe ins Blut gelangen, bzw. in demselben gebildet werden,

welche den Vibrio Metschnikovi abzutöten vermögen, und dass die Wirkung dieser bisher noch unbekannten Stoffe sich auch in dem aus dem Blute gewonnenen Serum nachweisen lässt.«

Neben der Spezifität betont hier schon BEHRING ganz besonders, dass diese Stoffe durch den Akt der Immunisierung ins Blut gelangen, bzw. dort gebildet werden, und dass sie auch extravaskulär vorhanden, also haltbar sind. Die Spezifität dieser unbekannten Stoffe bewies BEHRING dadurch, dass nur das Blut und Serum der künstlich gegen Vibrio Metschnikovi immunisierten Meerschweinchen den Vibrio allein von allen Bakterien abtötet, und bereits weiter die Entstehung spezifischer antiseptischer Körper durch den Immunisierungsprozess durch das Experiment, bei welchem es sich zeigte, dass das Blut und Serum nicht vorbehandelter Meerschweinchen nicht spezifisch und antiseptisch gegen den Vibrio wirkt. Die 7 immunisierten Meerschweinchen erhielt BEHRING von PFEIFFER; die Tiere waren durch etwa 2wöchige Vorbehandlung mit sterilisierten Bouillonkulturen gegen die Vibrionenseptikämie vollkommen immunisiert worden.

Nachdem BEHRING bei septikämischen Krankheiten, wie Milzbrand und Vibrionenseptikämie, diese auf die Immunität bezüglichen Thatsachen festgestellt hatte, die die Immunität auf einer chemischen Beschaffenheit des Blutes und des Serums beruhend erkennen ließen, führte er in seiner wahrhaft großartigen Arbeit über Desinfektion. Desinfektionsmittel und Desinfektionsmethoden[9] ganz neue Begriffe über die bekannten Desinfektionsmittel ein. Er erweiterte die Domäne der Desinfektion durch Mitteilung neuer Desinfektionsmittel und namentlich durch die Desinfektion am lebenden Tier in bis dahin ganz unbekannter Art und Weise.

Nach diesen Arbeiten lag für BEHRING nichts näher, als bei Diphtherie und Tetanus, bei welchen Krankheiten nach vielfacher Feststellung der Körper nicht durch Ueberschwemmung mit Bakterien, sondern lediglich durch das sezernierte und sich in der Säftemasse und Blutbahn verbreitende Gift krank gemacht und tödlich infiziert wird, Immunisierungsversuche anzustellen. Für den Entdecker der Wirkungsart des Jodoforms auf Eiterbakterien war es namentlich, nachdem er im Jodtrichlorid ein dem Jodoform ähnlich, aber nur noch stärker wirkendes Antisepticum festgestellt hatte, das gegebene Experiment, den Versuch zu machen, ob durch solche lokal im lebenden Körper wirkende Desinfektionsmittel etwa mit den Bakterien bei Diphtherie und Tetanus auch die Stoffwechselprodukte und die Fortdauer der Sekretion unschädlich gemacht werden könnten, wie es für die Stoffwechselprodukte der Eiterbakterien durch Jodoformbehandlung bei lokalen Infektionsprozessen nachgewiesen worden war. In den meisten mir bekannt gewordenen Darstellungen von der Entdeckung der Ursache der Diphtherieimmunität wird meines Erachtens nach bei der Schilderung des Werdegangs der Entdeckung ein zu geringes Gewicht auf die methodische, unendlich mühsame Bearbeitung der Desinfektion in obengenannter Arbeit gelegt, während doch bei sorgfältigerer Analyse der Entdeckung und der experimentellen Erzeugung der Tetanus- und Diphtherieimmunität die eine Desinfektion am lebenden Tiere ermöglichenden chemischen Mittel die Vorbedingung für die Entdeckung der antitoxischen oder, wie BEHRING auch anführte, antifermentativen Eigenschaften des Blutes immunisierter Tiere bildeten.

Gestützt auf diese Erfahrungen machten BEHRING[10] bei der Diphtherie

und Behring & Kitasato[11] in gemeinsamer Arbeit sich daran, Laboratoriumstiere experimentell gegen Tetanus zu immunisieren.

Da diese Arbeiten die Grundlage für die moderne Behandlung der Diphtherie und des Wundstarrkrampfes beim Menschen und für die wissenschaftliche Lehre von der antitoxischen Immunität überhaupt geworden sind, so sei auf diese und eine weitere Arbeit von Kitasato[12], welche mit den eben erwähnten Publikationen im engsten Zusammenhange steht, etwas näher eingegangen.

Behring & Kitasato führen in den erwähnten Arbeiten aus, dass es ihnen bei beiden Infektionskrankheiten gelungen sei, sowohl infizierte Tiere zu heilen, wie die gesunden derartig vorzubehandeln, dass sie später nicht mehr an Diphtherie bezw. Tetanus erkranken. Für den Tetanus erklären sie (l. c.):

»Die Immunität von Kaninchen und Mäusen, die gegen Tetanus immunisiert sind, beruht auf der Fähigkeit der zellenfreien Blutflüssigkeit, die toxischen Substanzen, welche die Tetanusbazillen produzieren, unschädlich zu machen.«

Mit dieser auf Experimenten basierten Erklärung war eine neue Art der Immunität begründet, die weder mit der Phagocytosenlehre, noch mit der bakterienfeindlichen Wirkung des Blutes, noch mit der Giftzerstörung durch den tierischen Organismus, den drei damals giltigen Anschauungen über beobachtete Immunität, rechnet. Durch Experimente an diphtheriegiftimmunen (natürlich) Ratten und an (künstlich) immunisierten Meerschweinen konnte Behring (l. c.) den Nachweis führen, dass nur die diphtheriegiftzerstörenden Wirkungen des Blutes von diphtherieimmunen Tieren das Zustandekommen der Immunität erklären. Auf Grund dieser Erfahrungen konnte dann für die künstliche Immunität bei Tetanus angeführt werden (l. c.):

1) Das Blut des tetanusimmunen Kaninchens besitzt tetanusgiftzerstörende Eigenschaften.

2) Diese Eigenschaften sind so dauerhafter Natur, dass sie auch im Organismus anderer Tiere wirksam bleiben, so dass man imstande ist, durch die Blut- bezw. Serumstransfusion hervorragende therapeutische Wirkungen zu erzielen.

3) Die tetanusgiftzerstörenden Eigenschaften fehlen im Blute solcher Tiere, die gegen Tetanus nicht immun sind, und wenn man das Tetanusgift nicht immunen Tieren einverleibt hat, so lässt sich dasselbe auch noch nach dem Tode der Tiere im Blute und in sonstigen Körperflüssigkeiten nachweisen.

In seiner so außerordentlich gründlichen Arbeit »Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift« teilt Kitasato[12] S. 298 mit, wie es ihm zunächst nicht gelungen sei, nach den bisherigen gebräuchlichen Methoden durch die Gewöhnung an unverändertes Gift, appliziert in steigenden Mengen, Mäuse und Kaninchen zu immunisieren, wie also eine Gewöhnung an das Gift nicht eintrete, wie aber auch weiter die Injektion von steril filtrierten und erhitzten Tetanusbouillonkulturen eine Immunität gegen Tetanus nicht erzeuge. Da, so fährt Kitasato in seiner Arbeit weiter fort, Herr Behring mit Jodtrichlorid die Versuchstiere manchmal gegen Diphtherie immunisieren konnte, so habe ich auch damit die Tiere für Tetanus refraktär zu machen versucht und folgende Resultate gehabt:

Ein mittelgroßes Kaninchen erhielt 0,3 ccm Filtrat der Tetanuskultur subkutan am Rücken eingespritzt und gleich nach der Injektion bekam das Tier an derselben Stelle 3 ccm einer einprozentigen Jodtrichloridlösung. Nach 24 Stunden wurden wiederum 3 ccm derselben Lösung injiziert. Da nach 48 Stunden sich leichte Symptome des Tetanus zeigten, so wurden noch wiederholte Injektionen an die Infektionsstelle mit Gift appliziert. Das Tier genas nach 10 Tagen. Nach 14 Tagen neue Injektion mit 2 ccm Tetanusgift; darnach geringe, bald schwindende Erscheinungen von Tetanus, das Tier war also schon immunisiert. Nach weiteren 18 Tagen wiederum eine Injektion von Tetanusgift von 2 ccm. Nach 25 Tagen nochmals Injektion von 3 ccm Tetanusbouillonkultur, die so virulent war, dass eine Maus, die mit einer kleinen Oese dieser Kultur subkutan geimpft wurde, in 30 Stunden an Tetanus zu Grunde ging. Schließlich wurden noch einmal nach einer Woche dem Tiere 5 ccm starkvirulenter Tetanusbouillonkultur injiziert, ohne Tetanus hervorzurufen.

Die Immunisierungsmethode bestand also in einer lokalen Behandlung mit Jodtrichlorid an der Infektionsstelle und darauf Injektion steigender Mengen von filtrierten oder unfiltrierten stark giftigen Tetanusbouillonkulturen. Nach dieser von Behring zunächst für Diphtherieimmunisierung angegebenen Methode konnte Kitasato Kaninchen gegen Tetanus in Zusammenarbeit mit Behring immunisieren, und zwar gelang ihm das bei 40 % der so behandelten Kaninchen, während Mäuse und Meerschweine gegen Tetanus auf diese Weise nicht immunisiert werden konnten. Die immunisierten Kaninchen waren aber nicht nur gegen das Tetanusgift, sondern auch gegen enorme Mengen der lebenden Tetanusbazillen immunisiert, die nicht vorbehandelte Kaninchen, in viel kleinerer Menge beigebracht, ausnahmslos zu Grunde gehen ließen.

Mit dem aus der Carotis entnommenen Blute und dem sich abscheidenden Serum dieser gegen Tetanus immunisierten Kaninchen konnten nun Behring & Kitasato (l. c.) die ersten beweisenden Versuche machen. Und zwar schützte dieses Blut und Serum in Menge von 0,2—0,5 ccm Mäusen in die Bauchhöhle injiziert diese Tiere sicher gegen eine nach 24 Stunden erfolgende Infektion mit einer Dosis Tetanusgfit oder Bouillon, die nicht vorbehandelte Kontrollmäuse nach weniger als 48 Stunden an Tetanus zu Grunde gehen liess. Ja dieses Blut bezw. Serum war schon so wirksam, dass es zuerst mit Tetanus oder Gift infizierte Tiere, bei welchen der Tetanus schon ausgebrochen war, durch Injektion in die Bauchhöhle von der Krankheit heilte. Schließlich zeigte dieses Serum auch seine enorme giftzerstörende Kraft in vitro, indem ein ccm des Serums mit 5 ccm des Giftes gemischt dieses Gift so vollkommen ungiftig machte, dass Mäuse die 300fache Dosis Serumgiftmischung (auf Gehalt an Gift berechnet) ohne jedes Krankheitszeichen vertrugen und dauernd gesund blieben, so wie die in den ersten Versuchen durch Blut immunisierten und geheilten Mäuse.

Blut und Serum dagegen nicht immunisierter Kaninchen, sowie das Blut von Rindern, Kälbern, Pferden, Hammeln u. s. w. und deren Serum erwies sich weder im Reagenzglase von giftzerstörender Wirkung, noch Tieren injiziert von immunisierender oder heilender Potenz.

Auch das zirkulierende Blut lebender Kaninchen zeigte sich in keiner Art und Weise giftzerstörend, sondern vielmehr wurde konstatiert, dass das Gift bei den vergifteten Tieren sich im Blut und den Krankheitsprodukten, so z. B. in dem serösen Brusttranssudat an Tetanusintoxikation zu Grunde gegangener Kaninchen in solchen Mengen findet, dass

Blut oder Transsudat, Mäusen injiziert, diese Tiere an Tetanus rasch erkranken und zu Grunde gehen ließen. Wir konstatieren hier schon in der ersten Arbeit, da für die Diphtherie ähnliche, gleich zu erwähnende Resultate erhalten waren, dass fast alle fundamentalen Fragen der späteren Serumtherapie in den ersten Untersuchungen BEHRINGS und, man darf wohl ohne dem Ruhme des ausgezeichneten japanischen Forschers zu nahe zu treten, sagen, seines nach seinen Direktiven arbeitenden Mitarbeiters KITASATO glänzend gelöst waren. Die glücklichste Perspektive für die Heilung und Immunisierung bei der menschlichen Diphtherie und dem menschlichen Tetanus eröffnete sich vor den erstaunten Augen der genialen Entdecker, die ihre so inhaltsschwere, eine neue Aera schaffende Arbeit mit dem Goethewort schlossen: »Blut ist ein ganz besonderer Saft.«

Der ersten Mitteilung BEHRINGS & KITASATOS folgte die zweite Publikation BEHRINGS über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität bei Tieren, 8 Tage nach der ersten Publikation, die wesentlich den Tetanus betroffen hatte. Da Mäuse und Ratten für Diphtheriegift, das BEHRING in seiner Herstellung und Wirkungsart sorgfältig studiert hatte, und für die virulenten Bazillen so gut wie unempfänglich sich zeigten, so war BEHRING auf Meerschweine und Kaninchen bei seinen Experimenten angewiesen. Er konnte aber auch hier den erst später mit Nutzen verwendeten Nachweis schon führen, dass ausgewachsene Hammel für Diphtheriebazillen sehr empfänglich sind und an der Infektion zu Grunde gehen. BEHRING teilte 5 Immunisierungsmethoden mit, vermöge welcher es ihm gelungen war, diphtherieempfängliche kleine Laboratoriumstiere zu immunisieren. Die eine Methode, die auch BEHRING angewendet hatte und als sehr zuverlässig bezeichnete, war 1 Tag vor der BEHRINGschen Publikation gegen parasitäre Diphtherieinfektion von C. FRÄNKEL [13] veröffentlicht worden. Sie besteht darin, dass man nach analog bei andern Krankheiten damals (cf. auch oben) erprobtem Vorgange, die Kulturen sterilisiert und Tieren mehrfach subkutan beibringt. Nach 10—14 Tagen sind dann Meerschweine für solche Impfungen unempfänglich, welche nicht vorbehandelte Tiere sicher töten.

FRÄNKEL hatte im Verein mit BRIEGER [15] das von ROUX & YERSIN (l. c.) gefundene und näher beschriebene Diphtheriegift zum Gegenstand einer sorgfältigen Untersuchung gemacht; die Autoren waren zu der Ansicht gelangt, dass das Diphtheriegift ein giftiger Eiweißkörper sei, den sie zum Unterschied von den Toxinen als Toxalbumin bezeichneten (cf. Kapitel Bakteriengifte dieses Lehrbuches). Im Anschluss an diese Versuche studierte FRÄNKEL (l. c.) die Beziehungen der Toxalbumine zur Entstehung der künstlichen Immunität gegen den Diphtheriebacillus. Mit Toxalbuminen konnte FRÄNKEL eine Diphtherieimmunität bei Meerschweinen nicht erzielen, er erhielt auch ganz ungenügende Resultate der Immunisierung mit den nach PASTEURschen Methoden durch Zusatz von Kaliumbichromat oder Gentianaviolett, oder durch Züchtung bei höherer Temperatur, oder durch das Alter natürlich abgeschwächten Kulturen. Nur bei Verwendung von filtrierten oder durch einstündige Erhitzung auf 55° abgetöteten Kulturen beobachtete er Anzeichen erhöhter Resistenz gegen die Impfung mit virulenten Kulturen. Etwas günstiger, aber nicht stets zuverlässig waren die Ergebnisse bei Verwendung von 1 Stunde lang bei 100° C im Dampfkochtopf sterilisierten Bouillonkulturen, während FRÄNKEL durch Injektion von 3 Wochen alten Diphtheriebouillonkulturen, die 1 Stunde auf 65°—70° C erhitzt waren, eine wirk-

liche Immunität durch subkutane Injektion von 10—20 ccm dieser Kulturen bei Meerschweinen gegen parasitäre Diphtherieinfektion erhielt. Auf Grund dieser Experimente kam Fränkel zu der auch von Bouchard vertretenen Ansicht von den matières vaccinantes, die neben den toxisch wirkenden Giften als immunisierende Substanzen in den Kulturen vorhanden seien. Fränkel rechnete nicht mit der Giftimmunität, die Behring in den Vordergrund der Immunitätsfrage stellte.

Die zweite Methode Behrings bestand darin, dass er nach Feststellung der Wirksamkeit des Jodtrichlorids bei Injektion an der Infektionsstelle im lebenden Körper auf die infizierenden Diphtheriebazillen und ihre Stoffwechselprodukte, 4 Wochen alte giftige Kulturen mit Jodtrichlorid im Verhältnis von 1 : 500 versetzte und das Mittel 24 Stunden lang auf Gift und Kultur in vitro einwirken ließ. Solche Jodtrichloridkulturen wurden in Mengen von 2 ccm Meerschweinen in die Bauchhöhle injiziert. Nach 3 Wochen erwiesen sich diese Tiere gegen eine für normale Meerschweine tödliche Kulturmenge von Diphtheriebazillen immun. Bei der 1. und 2. Methode sind es die Stoffwechselprodukte der D.-B., die in den Kulturen erzeugt werden, welche die Meerschweine immunisieren.

Die dritte Methode Behrings zeigt, dass auch die im Körper der durch eine künstliche Diphtherieinfektion und Intoxikation zu Grunde gegangenen Tiere vorhandenen Stoffwechselprodukte Tieren in mäßiger, nicht tödlicher Dosis einverleibt eine Immunität erzeugen können. Fast regelmäßig findet man bei Meerschweinen, die nach einer Infektion mit D.-B. verendet sind, in der Pleurahöhle ein mehr weniger großes, oft bis 15 ccm betragendes Transsudat. Diese Pleuraflüssigkeit enthält keine D.-B., wohl aber deren giftige Stoffwechselprodukte, die sich im Körper bilden, denn man kann mit einer größeren Menge dieses Transsudates gesunde Meerschweine tödlich vergiften. Ueberstehen aber Meerschweine solche Injektion, infolge welcher sie lange Zeit krank sind, und sind sie wieder ganz gesund, so vertragen sie solche Impfungen ohne Schaden, die gesunde Tiere in 3—4 Tagen töten.

Die vierte Immunisierungsmethode ist die schon oben beim Tetanus beschriebene, die darin besteht, dass man mit gifthaltigen D.-Kulturen infizierten Meerschweinen an der Infektionsstelle lokal Jodtrichloridlösungen (1—2 %) injiziert. So konnte Behring durch lokale Jodtrichloridinjektionen die Tiere bis 6 Stunden nach der Infektion noch am Leben erhalten. Die Tiere wurden schwer krank, bekamen große Haut- und Unterhautnekrosen an der Injektionsstelle der Kultur, die sich abstießen und ganz allmählich im Verlaufe von Wochen heilten. Unter den nekrotischen Schörfen waren bis 3 Wochen nach der Infektion lebende und virulente D. B. nachweisbar. Auch andere chemische Mittel, die Behring im Vereine mit Boer prüfte, wie außer Jodtrichlorid noch Goldnatriumchlorid, Naphtylamin, Trichloressigsäure und Karbolsäure, waren gelegentlich geeignet, diphtherieinfizierte Meerschweine durch lokale Behandlung zu heilen, aber alle standen dem JCl_3 an Sicherheit des Erfolges und an Wirksamkeit nach. Dass auch bei dieser Methode der Immunisierung der Erfolg auf die durch die Chemikalien im Körper der Versuchstiere beeinflussten Bakterien oder deren Stoffwechselprodukte zurückzuführen ist, erscheint sicher.

Eine 5. Immunisierungsmethode, die meines Wissens nach zur Erzeugung der Immunität bei Diphtherie nie wieder verwertet worden ist, beruht auf der subkutanen Injektion von Wasserstoffsuperoxyd in die

Unterhaut der zu immunisierenden Tiere vor der Infektion und hat mit Stoffwechselprodukten der Bakterien nichts zu thun.

Bei allen fünf Immunisierungsmethoden, gleichgiltig welche von ihnen zur Erzeugung der Immunität bei Kaninchen oder Meerschweinchen herangezogen worden war, konnte Behring nicht nur eine Immunität gegen die lebenden und virulenten Diphtheriebazillen, sondern auch gegen ihre Toxine nachweisen, die man am besten durch Filtration älterer Kulturen erhält. Die eingetretene Immunität selbst gegen größere Giftmengen und Kulturen ließ sich aus dem völligen Ausbleiben aller lokalen und allgemeinen Krankheitssymptome deutlich erkennen. Als Ursache der eingetretenen Immunität konnte Behring die Thatsache feststellen, dass das im Körper zirkulierende Blut, aber auch das extravaskuläre in vitro das Diphtheriegift unschädlich macht, und dass solches Blut immunisierter Meerschweine therapeutische Heileffekte bei diphtherieinfizierten Tieren hervortreten lässt.

Den Diphtheriebazillen aber gegenüber selbst entfaltet Blut und Serum im Gegensatz zu den früheren positiven Resultaten Behrings bei der Vibrionenseptikämie nicht die geringsten baktericiden Eigenschaften, ja die Kulturen von Diphtheriebazillen, die in Immunserum wuchsen, schienen eher in ihrer Giftigkeit vermehrt zu sein.

Die drei ersten Immunisierungsmethoden beruhten auf der Beeinflussung der Stoffwechselprodukte der Diphtheriebazillen innerhalb oder außerhalb des Körpers durch Hitze oder Jodtrichlorid, und diese Stoffwechselprodukte waren die Ursache für die zustande kommende Immunität, aber auch die unbeeinflussten Stoffwechselprodukte des dadurch giftigen Pleuratranssudates konnten Immunität hervorrufen.

Der Grund für die einmal zustande gekommene Immunität im immunen Tiere war durch den Nachweis der giftzerstörenden Wirkung des Blutes und Serums hinreichend erklärt. So war auch für die Diphtherie mit Ausgang des Jahres 1890 schon die experimentelle Grundlage geschaffen, auf welcher weitergebaut werden konnte, um nach einem Heilmittel für die menschliche Diphtherie zu suchen, deren klinische Symptome und pathologisch-anatomische Veränderungen durch verdienstvolle Arbeiten von zahlreichen bakteriologischen, klinischen und pathologisch-anatomischen Forschern als erzeugt durch den Löfflerschen Bacillus immer mehr erkannt wurden.

Das Jodtrichlorid und später Kresol hatten sich als stark wirksam in 0,5—1,5proz. Lösungen gegen das Diphtheriegift und Tetanusgift erwiesen. Und so hatte Behring einen Stoff im Jodtrichlorid gefunden, von welchem er in seiner berühmten Abhandlung über Diphtherie sagen konnte:

»Das Jodtrichlorid ist nicht nur imstande, die mit lebender Kultur infizierten Tiere zu heilen, sondern es vermag auch solche Mengen giftiger sterilisierter Diphtheriekulturen unschädlich zu machen, die für Kontrollmeerschweinchen absolut tödlich sind, und ich halte es für wahrscheinlich, dass seine therapeutische Leistungsfähigkeit, außer durch die bakterientötende Wirkung auch durch die giftzerstörende bedingt wird.«

Auf Grund seiner bisherigen Forschungen konnte Behring Ende 1890 die im Blute nachweisbaren desinfizierenden Eigenschaften in bakterienfeindliche und bakteriengiftvernichtende bezw. abschwächende klassifizieren.

War Behring so in zielbewusster Weise zur Beantwortung der

Frage nach der Ursache der Bakteriengiftimmunität bei Diphtherie und Tetanus gelangt, so tauchte vor ihm sofort das gewaltige Problem der Nutzbarmachung der bei Tieren neu gefundenen Thatsachen, die Verwendung der antitoxisch wirkenden Sera zur Heilung oder zum Schutz auch bei dem an Diphtherie erkrankten oder von der Krankheit bedrohten Menschen auf: das Problem der Blutserumtherapie durch spezifisch wirkende Blutantitoxine.

Es sei erwähnt, dass das Experiment der Uebertragung der Immunität durch Blut von Hunden, die künstlich gegen den »Staphylococcus pyosepticus« immmunisiert waren, auf Kaninchen, von HÉRICOURT RICHET[16], das so vielfach als die erste blutserumtherapeutische Thatsache hingestellt wird, mit der BEHRINGschen antitoxischen Serumtherapie nichts zu thun hat (cf. BEHRING[17]).

Zur Erreichung des vorgesteckten Zieles war es nötig, die Immunisierungsmethode bei Diphtherie noch auf eine breitere experimentelle Basis zu stellen, und um antitoxisches Serum zunächst auch für Tierexperimente in größerer Menge zur Verfügung zu haben, musste der Versuch gemacht werden, größere, mehr Blut liefernde Tiere zu den Immunisierungsexperimenten zu verwenden.

Diese Arbeit wurde von BEHRING & WERNICKE[18] im Laufe der Jahre 1890 und 1891 geleistet und nach Abschluss derselben konnte auch an die Verwendung des Heilserums immunisierter großer Tiere (Schafe) beim Menschen herangegangen werden; ja am Schlusse des Jahres 1891 wurde schon von BEHRING & WERNICKE ein Behandlungsversuch eines schwer diphtheriekranken Kindes mit Genehmigung Sr. Exzellenz v. BERGMANN auf dessen Klinik in Berlin gemacht. Es war vorher in einer großen Versuchsreihe bei Meerschweinchen vor Herrn v. BERGMANN die immunisierende und heilende Wirkung des Blutserums eines gegen Diphtherie immunisierten Schafes bei vollkommener Unschädlichkeit des Serums demonstriert worden.

Dieser erste Behandlungsversuch eines kranken Kindes war auch insofern bedeutungsvoll, als die subkutane Injektion selbst größerer Mengen »Diphtherieheilserums« ohne irgend welche Schädigungen, namentlich ohne Auftreten von Reizungserscheinungen seitens der Nieren glatt vertragen wurde.

Die bezeichnete Arbeit enthält bis ins Detail die Lösung aller für die Immunisierung von Tieren zur Gewinnung von Heilserum in Betracht kommenden Fragen. Sie zeigt die Heilung von Meerschweinchen durch lokale Behandlung mit Chemikalien an der Infektionsstelle des Giftes oder der Kultur, und die im Anschluss daran zustande gekommene Immunisierung dadurch, dass diese Tiere gegen spätere Infektionen und Intoxikationen selbst immun sind, und auch ein Blut in ihrem Körper haben, das das krankmachende Agens der Diphtherie, das Gift in vitro zerstört. Ihr Blut in die Säftemasse anderer Tiere injiziert, überträgt aber auch die Immunität auf diese frischen Tiere, heilt bereits infizierte und bringt die Krankheit zum Stillstande.

Die Arbeit enthält weiter die wichtigsten Angaben über die Darstellung giftiger Diphtheriekulturen und des zur Immunisierung notwendigen Diphtheriegiftes in gleichmäßiger Wirksamkeit über die zweckmäßigste Konservierung des Giftes durch Zusatz von $^1/_2$proz. Karbolsäure. Weiter werden neue theoretisch und praktisch wichtige Immunisierungsmethoden an Kaninchen durch intrastomachale Einverleibung des Giftes. und durch subkutane Beibringung eines Diphtheriegiftes, das aus flüs-

sigen Bouillonkulturen nach der Methode von Roux & Yersin durch Niederschlag von Calciumchlorid erhalten und durch Erhitzung abgeschwächt worden war, angegeben.

Die Arbeit zeigt aber auch die zweckmäßigste Gewinnung des Immunserums und Heilserums von großen Tieren (Schafen), die Konservierung dieses Heilserums durch Zusatz von Karbolsäure, die Dauer seiner Wirksamkeit; weiter seine Verwendung zu Immunisierungs- und Heilzwecken und nun, was besonders wichtig ist, seine Wirkungsart in vitro und die im Körper des zu immunisierenden und heilenden Tieres. Es wird ferner in der Arbeit dargethan, dass das Serum nicht fermentartig wirkt, sondern als chemischer Körper immer bestimmte, zahlenmäßig zu berechnende Mengen von Diphtheriegift bindet. Dadurch wurde zum ersten Male eine Dosierung des Mittels für Immunisierungs- und Heilzwecke gezeigt, und nun erst eine zweckmäßige und zielbewusste Verwendung desselben beim Menschen zu Immunisierungs- und Heilzwecken ermöglicht. Die genannte Publikation zeigt ferner, dass die Immunserummengen für die Heilung erkrankter Tiere größer sein müssen als für Immunisierungszwecke, und dass um so mehr Heilserum, zahlenmäßig zu berechnen, notwendig ist, je größer die zur Infektion verwendete Giftmenge und, was eigentlich dasselbe, je weiter die Erkrankung des Individuums vorgeschritten ist.

Die Arbeit beweist weiter die Steigerungsfähigkeit der immunisierenden und heilenden Potenzen des Heilserums und den engen Zusammenhang zwischen der Höhe des eigenen Immunitätsgrades des blutliefernden Tieres und der immunisierenden Wirkung des Blutes bei gesunden und erkrankten Tieren; sie zeigt aber auch, wie zur Anhäufung der Antitoxine in dem mit immer steigenden Giftmengen behandelten und zur Heilserumgewinnung bestimmten Tiere der Immunisierungsprozess richtig geleitet werden muss unter sorgfältiger Berücksichtigung des gesamten Gesundheitszustandes des Tieres, und dass zur Steigerung des Immunitätsgrades immer Reaktionen des zu immunisierenden Tieres notwendig sind. Auch die leichte Möglichkeit, neue Tiere zu immunisieren, wird dargelegt, wenn man schon etwas Heilserum zur Verfügung hat, und nun Heilserum und Gift gemischt zur Herstellung der Anfangsimmunität verwendet, die dann leicht gesteigert werden kann.

Die Ueberwindung der außerordentlichen Schwierigkeiten, welche die sichere ursprüngliche Immunisierung von Meerschweinchen und Kaninchen gemacht hatte, kam bei Leitung des Immunisierungsprozesses bei großen Tieren den Experimentatoren sehr zu statten. Löffler (citiert nach Behring[19]) erwähnt, dass er ein Meerschweinchen beobachtet habe, das nach Ueberstehen einer Impfung mit Diphtheriebazillen immun geworden sei, und später mehrfach Impfungen mit virulenten Bazillen überstanden habe: auch Hoffmann[20] giebt an, dass er Meerschweinchen beobachtet habe, die nach einer Impfung mit älteren Diphtheriekulturen sich refraktär gegen eine solche mit frischen und virulenten gezeigt hätten. Diese Immunisierungsmethode sei bei Meerschweinchen allgemein nicht anwendbar und führe zu Misserfolgen, während bei großen Tieren dieselbe leichter sei.

Fürwahr nach Publikation von Behrings & Wernickes Arbeit war es jedem einigermaßen geschulten Bakteriologen leicht, große Tiere behufs Heilserumgewinnung zu immunisieren. Dieser Zweck, andern Forschern Gelegenheit zu geben, Heilserum zu präparieren, und nun im großen und größten Maßstabe Versuche an erkrankten Menschen anzustellen, war eine besonders wichtige Absicht Behrings bei der Veröffentlichung.

Für die Berechnung des Immunisierungswertes des Heilserums waren inzwischen Arbeiten von EHRLICH[21] wichtig geworden, die er im Laufe des Jahres 1891 über die dem Diphtheriegifte so nahestehenden Pflanzengifte Ricin, Abrin und Robin angestellt hatte. Die Arbeiten bewiesen, dass es gelingt, durch allmähliche Steigerung der Giftzufuhr, namentlich auch vom Verdauungskanale aus Immunität gegen die äußerst giftigen Stoffe zu erzeugen, und die erzeugte hochgradig zu steigern. Die immunisierten Tiere zeigten in ihrem Blutserum, ebenso wie die gegen Diphtheriegift immunisierten, Antikörper, als Antiricin, Antiabrin und Antirobin bezeichnet, die im Reagenzglase und im Tierkörper sich als antitoxisch erwiesen.

Gerade der hier zunächst zahlenmäßig sehr genau zu berechnende Nachweis der Wirksamkeit der Gifte auf die Antikörper und umgekehrt, das sicher festzustellende Verhältnis der Gifte und Gegengifte zu dem Gewichte der zu immunisierenden und zu heilenden Tiere wurde wichtig für die Immunisierung der Tiere gegen Diphtherie und für die Feststellung des Heil- und des Immunisierungswertes eines Serums. BEHRING und EHRLICH kamen hierdurch zuerst zu der später mehrfach abgeänderten Aufstellung des Begriffs der Immunisierungseinheit des Antitoxins, je nachdem durch ein in seiner Wirkungsweise bekanntes Gift, der giftparalysierende Wert eines Blutserums, im trockenen oder flüssigen Zustande konserviert, festgestellt wurde, oder ein trockenes und vor Luft und Licht geschütztes Antitoxin (Serum) als Prüfstein für die Stärke eines Giftes und eines in seiner Wirkungsweise festzustellenden Serums diente. Für die Verwendung und Dosierung des Heilserums beim kranken Menschen war die zahlenmäßige Feststellung des Gehaltes an Immunisierungseinheiten (I.-E.) absolut notwendig, und EHRLICH war in seinen eben erwähnten Arbeiten der erste, der uns Antikörper zahlenmäßig in ihrer Wirksamkeit zu berechnen lehrte. Die Methode der Wertbestimmung der Toxine des Diphtherienormalgiftes und Normalantitoxins ist an anderer Stelle dieses Lehrbuches ausführlich behandelt.

Ich möchte hier erwähnen, dass die ursprüngliche Berechnung BEHRINGS der Wertigkeit eines Serums, bezogen auf das Gewicht eines Meerschweinchens, das durch eine bestimmte Menge Serum gegen eine einfach tödliche Dosis von Gift immunisiert wird (z. B. 0,1 ccm Serum immunisiert sicher bei vorheriger subkutaner Injektion ein Meerschweinchen von 250 g Gewicht gegen eine nach bestimmter Zeit erfolgende, sonst in 3—4 Tagen tödlich verlaufende Giftinfektion glatt: ein solches Serum hat einen Immunisierungswert von 1 : 2500) — gleichfalls gute Anhaltspunkte über den Wert eines Serums als Immunisierungsmittel gegeben hat und auch heute noch den französischen Untersuchern, die diese Prüfungsmethode für das Diphtherieheilserum beibehalten haben, giebt. Allerdings ist die BEHRING-EHRLICHsche[22] Methode, die in Deutschland in der staatlichen Prüfungsanstalt für Heilsera, jetzt in Frankfurt a. M., früher in Steglitz (DÖNITZ[23]) geübt wird, für alle zur Verwendung beim Menschen kommende Sera wissenschaftlicher, genialer und sicherer*).

*) Durch kaiserliche Verordnung vom 13. Dez. 1894 wurde das Diphtherieheilserum in Deutschland dem freien Verkehr entzogen und unter die Präparate eingereiht, die nur in Apotheken feilgehalten und verkauft werden dürfen, und es wurde am 20. Febr. 1895 zuerst an dem Institute für Infektionskrankheiten zu Berlin eine Kontrollstelle für Diphtherieheilserum begründet, aus welcher am 1. Juni 1896, bei der Wichtigkeit der Serumforschung, ein Institut für Serum-

Nach der Publikation BEHRINGS & WERNICKES (l. c.) entstanden eine größere Zahl von Arbeiten, die die Immunisierung von Tieren zu wissenschaftlichen und praktischen Zwecken zur Gewinnung von Heilserum zum Ziele hatten, alle ausgehend von BEHRINGS fundamentaler Entdeckung der Ursache und der Möglichkeit der Uebertragung der Immunität. Grundlegend Neues haben diese zahlreichen Arbeiten[24] nicht ergeben, lediglich eine Bestätigung von BEHRINGS Entdeckung, der fortfuhr, allein oder in Mitarbeit mit BOER[25], KOSSEL[26], KNORR[27], EHRLICH[28], WERNICKE[29] die große Entdeckung für die Behandlung der menschlichen Diphtherie zu verwerten und zu dem Zwecke auch eine erhebliche Menge von großen Tieren, Ziegen, Schafen, Pferden, Kühen immunisierte, und bei den Höchster Farbwerken von 1892 ab die Heilserumgewinnung zur Behandlung von kranken Menschen im größten Maßstabe ins Werk setzte, in bewunderungswürdiger Art und Weise, auch was die Organisation betrifft. Auch der wichtigen Arbeiten von BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN[30], BRIEGER & COHN[31], ARONSON[32], EHRLICH & KOSSEL[33] u. a. m. sei hier rühmend gedacht, die alle an dem grandiosen Bau der Blutserumtherapie mitgewirkt haben, den aber BEHRING im wesentlichen durch eigene Arbeit schließlich doch allein gegründet und auch ausgeführt hat.

Recht stark wirksames Serum erhielt WERNICKE[34] schon 1892 durch Vorbehandlung von Hunden mit steigenden Dosen eines nicht abgeschwächten Diphtheriegiftes und mit nicht abgeschwächten Diphtheriebouillonkulturen, das Meerschweinchen auch bei weit fortgeschrittener Krankheit noch zu heilen in der Lage war.

Um zu zeigen, wie zuerst Schafe zur Erzielung von Diphtherieimmunserum behandelt wurden, sei ein Protokoll über ein Tier aus der Arbeit von BEHRING & WERNICKE, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, S. 43, angeführt, das für die Entwicklung der Blutserumtherapie bedeutungsvoll war.

(H. = Hammel; Gew. = Gewicht; K. = Kaninchen; D.B.K. = Diphtheriebouillonkultur; D.G. = Diphtheriegift.)

H. Nr. 1. Gew. 14. IX. 30,2 kg, 4. I. 32,9 kg.

1891.	9. VIII.	15 ccm Blut von K. Nr. 9 intraabdominell.
	21. VIII.	15 » D.B.K. 13. VII. 1 Stunde 90° erhitzt subkutan
	24. VIII.	12 » » » » 1 » 80° » »
	27. VIII.	15 » » » » 1 » 70° »
	15. IX.	13 » » » 1 65° »
	23. IX.	5 » » » » ICl_3 1:250 24std. Einwirkung
	8. X.	5 » » » » ICl_3 1:250 24std.
	23. X.	Blutentnahme aus Ven. fac. dextr., das Blutserum hat bei Meerschweinchen immunisierende Eigenschaften.
	24. X.	8 ccm D.B.K. ICl_3 1:250 24std. Einwirkung
	7. XI.	8 » » 1:250 48std. »
	12. XI.	5 » » » 1:250 40std.
	16. XI.	Blutentnahme aus Ven. fac. sin.; das Serum heilt und immunisiert Meerschweinchen.
	18. XI.	6 ccm D.B.K. ICl_3 1:300 24std. Einwirkung
	29. XI.	7 » » » 1:300 21 » »
	3. XII.	10 » » » 1:400 40 » »

forschung und -prüfung hervorging, das der Leitung von Prof. Dr. Paul EHRLICH unterstellt und am 1. Okt. 1899 von Steglitz nach Frankfurt a. M. als Kgl. Institut für experimentelle Therapie verlegt wurde.

1891. 8. XII. 6 ccm D.B.K. ICl_3 1:500 24std. Einwirkung
29. XII. 5 » » 1:600 24 »
1892. 4. I. ganz gesund.
5. I. Blutentnahme von 700 ccm aus der Ven. jug. dextr.
12. I. 5 ccm D.B.K. 10. X. + ICl_3 1:600 8täg. Einwirkung
14. I. 3,5 » D.G. + » 1:500 14 »
19. I. 5,2 » » + » 1:500 19 »
ganz gesund.

Das Protokoll zeigt, wie mühsam es zunächst war, ein Schaf gegen Diphtherie zu immunisieren, um von ihm Heilserum zu erhalten, und welche Summe von Arbeit und Beobachtung darauf verwendet werden musste. — Das folgende Protokoll giebt Auskunft über die gelungene hochgradige Immunisierung eines Hundes mit unverändertem Diphtheriegifte und höchstvirulenten Diphtheriebouillonkulturen (aus der Arbeit von WERNICKE[29]; D.G. = Diphtheriegift, d. h. eine mehrere Monate alte Diphtheriebouillonkultur, in der die Bazillen durch Zusatz von 0,6proz. Karbolsäure abgetötet sind; D.B.K. = Diphtheriebouillonkultur), das dahinter stehende Datum bezeichnet das Alter der Kultur.

Nr. V. Aeltere, langhaarige, schwarze Jagdhündin. Gewicht Anfang August 1892 21,3 kg; Anfang Mai 1893 26 kg.

1892. 1. VIII. 1 ccm D.G. subkutan
3. VIII. 2,5 » » »
8. VIII. 5,0 » » »
18. VIII. 10,0 » » »
23. VIII. 20,0 » » »
26. VIII. 40,0 » » »
28. VIII. 60,0 » » »
31. VIII. 1 » D.B.K. 25. VIII.
8. IX. 2 » » 1. IX.
19. IX. 6 » » 17. IX.
29. IX. 10 » » 25. IX.
16. X. 20 » » 8. X.
24. X. 40 » » 22. X.
2. XI. 80 » » 29. X.
14. XI. Entnahme von 50 ccm Blut aus der Vena saphena dextra.
17. XI. 50 ccm D.B.K. 15. XI.
3. XII. Entnahme von 50 ccm Blut aus der Vena jugul. ext. sin.
5. XII. 80 ccm D.B.K. 2. XII.
1893. 7. I. 105 » » 16. I.
13. II. 170 » » 4. II. Ein 11 kg schwerer Kontrollhund erliegt der Infektion mit 0,4 ccm derselben Kultur nach 14 Tagen.
7. III. Entnahme von 150 ccm Blut aus der Vena jugul. sin.
28. IV. Entnahme von 500 ccm Blut aus der Vena jugul. ext. dextr. (das Blut ergiebt 250 ccm Serum).

Das Blut dieses Hundes hatte außerordentlich hohe immunisierende und heilende Eigenschaften bei Meerschweinchen und lieferte, bei schweren Diphtheriefällen bei Kindern verwendet, günstige Behandlungsresultate (WERNICKE l. c.).

Erwähnt sei, dass es WERNICKE (l. c.) auch gelang, durch Verfütterung des Fleisches eines gegen Diphtherie immunisierten Schafes an einen Hund dies Tier zu immunisieren; ebenso wie es sich zeigte, dass bei einem Hunde auch Immunität erzeugt werden konnte durch Verfütterung des Fleisches eines an Diphtherie verendeten Schafes, so dass sowohl durch Aufnahme von Antitoxinen, als auch von Toxinen vom Magendarmkanal aus Immunität, allerdings nur geringen Grades auch bei Hunden erzeugt werden kann.

Von allen für die Heilserumgewinnung beim Menschen herangezogenen Tierarten zeigten sich aber Pferde als am allerbesten geeignet, sowohl was die Sicherheit und Schnelligkeit der Immunisierung, als auch die Höhe der zu erreichenden antitoxischen Kraft in dem Serum, wie die Leichtigkeit der Gewinnung sehr großer Serummengen betrifft, die auch noch das für die Behandlung beim Menschen Angenehme haben, dass sie bei der Injektion gut und leicht vertragen werden. Von BEHRING schon vorher bei seinen großen praktischen Immunisierungen herangezogen, wurden Pferde für die Blutserumgewinnung, besonders von ROUX & MARTIN[35] empfohlen. Diese Autoren bestätigten nicht nur in schönster Weise BEHRINGS und seiner Mitarbeiter Resultate, sondern lenkten auch die Antitoxingewinnung in Frankreich in sichere Bahnen, wie sie auch für die Uebertragung der Blutserumtherapie in die Praxis für die Welt und auch für Deutschland von Bedeutung wurde, da die Bestätigung eben aus Frankreich kam, ganz abgesehen davon, dass ein so bedeutender Forscher und Gelehrter wie ROUX so warm für BEHRINGS Entdeckung eintrat. ROUX & MARTIN zeigten auch, wie im Tierexperiment die experimentell erzeugte Schleimhautdiphtherie bei Meerschweinchen und Kaninchen durch Seruminjektionen verhütet oder geheilt wird.

ROUX[35] immunisierte Pferde entweder nach der Methode, die auch von BEHRING & WERNICKE als die beste allmählich erprobt war und schließlich auch die Immunisierung kleiner Laboratoriumstiere ermöglichte. Sie besteht darin, zuerst sehr kleine Dosen von Diptheriegift unterhalb der tödlichen Minimaldosis subkutan zu injizieren und allmählich mit der Dosis zu steigen, wenn die lokalen Reaktionserscheinungen verschwunden und Temperatur, Gewicht und Allgemeinbefinden zur Norm zurückgekehrt sind. Um Gefahren bei der Herstellung der Anfangsimmunität zu vermeiden, versetzte ROUX das Diphtheriegift für die ersten Injektionen in ähnlicher Art und Weise, wie BEHRING, anstatt mit Jodtrichlorid, mit der gewöhnlichen LUGOLschen Lösung, die ebenso wie das Jodtrichlorid eine Abschwächung des Diphtheriegiftes durch Jod hervorruft.

Die ev. Gefahren der ersten Injektionen für die zur Lieferung von Heilserum bestimmten Tiere mit sehr starken Giften lernte man in Deutschland (cf. auch NIKANOROFF[36]) dadurch vermeiden, dass man bei den ersten Injektionen zugleich Antitoxin und Toxin den Versuchstieren injizierte. Die Immunisierung gelingt so oft nicht nur gefahrloser, sondern auch schneller und besser und liefert ein stärker antitoxisches Serum.

Um zu zeigen, wie in Frankreich nach ROUX' Vorgang Pferde behufs Heilserumgewinnung immunisiert werden, sei ein Protokoll von ROUX (l. c. S. 615) angeführt:

Cheval de 7 ans, du poids de 400 kilogrammes environ. La toxine employée est très-active: elle tue un cobaye de 500 grammes en

48 heures, à la dose de $^1/_{10}$ de c. c. Elle est injectée sous la peau de l'encolure ou en arrière de l'épaule.

Jour	Dose	Remarque
1er jour de l'expérience. Injection de	$^1/_4$ c. c.	Toxine iodée au $^1/_{10}$. Pas de réaction ni locale, ni générale.
2e jour	$^1/_2$ c. c.	Toxine iodée au $^1/_{10}$.
4e, 6e, 8e » » »	$^1/_2$ » »	» » »
13e, 14e » » »	1 » »	Pas de réaction.
17e » » »	$^1/_4$ » »	Toxine pure, léger œdème, sans fièvre.
22e » » »	1 » »	Toxine pure, léger œdème, sans fièvre.
23e » » »	2 » »	Toxine pure, léger œdème.
25e » » »	3 » »	» » »
28e » » »	5 » »	» » »
30e, 32e, 36e » » »	5 » »	» » »
39e, 41e » » »	10 » »	» » »
43e, 46e, 48e, 50e » » »	30 » »	Œdème assez prononcé dissipé en 24 heures.
53e » » »	60 » »	» » »
57e, 63e, 65e, 67e » » »	60 » »	» » »
72e » » »	90 » »	» » »
80e » » »	250 » »	» » »

In dieser Art mit Giften oder auch mit virulenten Diphtheriekulturen immunisiert man jetzt Pferde in allen Ländern behufs Heilserumgewinnung.

Schafe und Ziegen verwendet man nicht mehr zur Erzeugung von Diphtherieheilserum; ebenso nicht Hunde. Die letzteren Tiere sind leicht zu immunisieren und liefern sehr stark wirksames Serum, vielleicht das stärkste bisher hergestellte, aber doch nicht in großer Menge; Ziegen und Schafe sind für Diphtheriegift sehr empfänglich, gehen daher leicht noch nach langer Zeit nach der ersten Injektion an Abmagerung kachektisch zu Grunde. Von durch lebende Kulturen und Gifte immunisierten Ziegen erhielten EHRLICH & WASSERMANN[37] gut wirksame Antitoxine.

Auch Kühe sind außerordentlich empfindlich für Diphtheriegift und verenden während der Immunisierung behufs Gewinnung von Heilserum oft in unerwarteter Weise.

Was die Empfindlichkeit der Tiere für Diphtheriegift im allgemeinen betrifft, so hat v. BEHRING eine Empfindlichkeitsskala aufgestellt, die die Tiere in aufsteigender Weise so ordnet: Maus, Ratte, Hund, Meerschwein, Kaninchen, Schaf, Kuh, Pferd, Ziege. — Bei immunisierten weiblichen Tieren während der Laktation, z. B. bei Meerschweinchen, Ziegen und Kühen geht das Antitoxin in die Milch über, wie das die Arbeiten von EHRLICH[38], BRIEGER & EHRLICH[39], EHRLICH & HÜBNER[40], WERNICKE[41] darthun. Da das Antitoxin, wenn auch nicht so stark wie im Serum, in der Milch nach Abscheidung des Kaseïns besonders in der Molke sich findet, so sind BRIEGER & EHRLICH[39] auch dazu gelangt, das Antitoxin aus der Milch im konzentrierten Zustande darzustellen. Für die Behandlung der Diphtherie des Menschen hat dies Verfahren Bedeutung nicht erlangt. Wohl aber ist die Thatsache des Ueberganges von Antikörpern in die Milch wissenschaftlich interessant, weil da-

durch die Uebertragung der Immunität durch Säugung ihre Erklärung findet.

Für die Erzeugung der Immunität bei Tieren behufs Gewinnung des Heilserums ist es von allergrößter Bedeutung, stark wirksames Diphtheriegift zur Verfügung zu haben, da es nur möglich ist mit stark wirksamem Diphtheriegifte auch hohe Immunitätsgrade bei Tieren zu erzielen, wovon wieder die Stärke der Wirksamkeit der Heilsera abhängt. Im allgemeinen gilt der Satz, dass je höher die Immunität eines zur Serumbehandlung verwendeten Tieres getrieben ist, um so stärker die antitoxische Kraft des Blutserums dieses Tieres zu sein pflegt. Allerdings bestehen bei den einzelnen immunisierten Tieren darin Differenzen, die von Alter, Rasse, etwa überstandenen Krankheiten und anderen noch nicht übersehbaren Dingen abhängen. Namentlich ist es wichtig, bei der Immunisierung eines Tieres ein gleichmäßig starkes Gift in größerer Menge zur Verfügung zu haben, um ein und dasselbe Gift tunlichst bei der Immunisierung zu verwenden. Die Virulenz der Diphtheriebazillen ist verschieden, aber auch die Fähigkeit der virulenten Bazillen, in unseren künstlichen Kulturen Gifte zu bilden, ist erst recht verschieden, wenn auch Virulenz und Fähigkeit Gift zu bilden in einem gewissen Zusammenhange stehen, so ist doch nicht sicher, dass der virulenteste Diphtheriebacillus auch immer das stärkste Gift bildet. Für die Erzeugung hochgradiger Immunität bei Pferden verwendet man meist Gifte, die mindestens so stark sind, dass $^1/_{10}$ ccm Meerschweine von mittlerem Gewicht in einigen Tagen tötet. So ist denn bei der Immunisierung großer Tiere die wichtigste Angelegenheit, große Mengen starken und gleichmäßig wirkenden Giftes zur Verfügung zu haben.

Ueber die Eigenschaften des Diphtheriegiftes und seine Zusammensetzung nach Ehrlich ist an anderer Stelle dieses Werkes abgehandelt. Hier sei nur erwähnt, dass Roux & Yersin glauben in der Lage zu sein, Diphtheriebazillen zu veranlassen, immer starke Gifte zu bilden, wenn während des Wachstums der Bazillen ein Strom frischer Luft durch die Kulturen streicht, wie das am besten in den sogenannten Fernbachschen Kolben stattfindet. Sicher ist das Verfahren für die Giftbildung nicht immer. Spronk[42] sieht in dem ev. vorhandenen Zuckergehalt der Bouillon ein Hemmnis für die Giftbildung der Diphtheriebazillen und empfiehlt daher zur Herstellung der Bouillon schon leicht in Fäulnis übergegangenes Fleisch. Später empfiehlt er, Fleisch bei der Herstellung der Bouillon ganz zu meiden und statt des Fleichinfuses eine mit Pepton Witte hergestellte Hefenabkochung zu verwenden. Park & Williams[43] sowie Nicolle[44] empfehlen stark alkalische Bouillon bezw. frisches Fleisch. Viele andere Untersucher noch andere Nährböden; sicherlich spielt der Alkaleszenzgrad eine wichtige Rolle; Säurebildung ist am besten zu verhindern ev. auch durch Zusatz von Kreide und dergleichen; aber die Hauptsache ist, dass man zur Aussaat eine gute und stark giftbildende Kultur zur Verfügung hat, was schließlich nur durch sorgfältiges methodisches Ausprobieren der gewachsenen Kulturen möglich ist.

Die Gewinnung von Diphtherieantitoxin von Pferden ist heutzutage kein übermäßig schwieriges Unternehmen.

Gesunde und kräftige Pferde, die mit Malleïn auf Freisein von Rotz und sonst tierärztlich sorgfältig untersucht sind und dauernd kontrolliert bleiben, werden mit steigenden Dosen von zunächst abgeschwächtem oder nicht abgeschwächtem Diphtheriegift subkutan injiziert. Man vermeidet

am besten starke lokale und allgemeine Reaktionen, obwohl Reaktionen des Körpers nötig zu sein scheinen, um die Antitoxinbildung hervorzurufen, in Gang zu halten und zu steigern. Manche Pferde reagieren selbst auf kleine Giftmengen sehr stark, andere recht wenig. — Von Zeit zu Zeit werden aus der Vena jugularis kleine Blutproben entnommen behufs Feststellung des etwa schon vorhandenen Antitoxingehaltes. Ist der Gehalt des Serums an Antitoxin so groß, dass in einem ccm des Serums 250 oder möglichst mehr: 400, 600 u. s. w. Immunisierungseinheiten durch die v. Behring-Ehrlichsche Prüfungsmethode nachweisbar sind, so entnimmt man dem immunisierten Pferde vermittels einer in die zentralwärts komprimierte und nun zu einem mehrfingerdicken prallen Schlauche angeschwollene Vena jugularis das Blut, oft bei einer Entnahme 4—6—8 Liter. Das Blut wird in hohen gläsernen sterilen Standgefäßen unmittelbar aus der Kanüle aufgefangen. Die gefüllten und mit Watte verschlossenen Glascylinder lässt man ruhig an kühlem, dunklem Orte stehen, wo sich dann aus dem Blutkuchen das vollkommen klare, bernsteingelbe Serum abscheidet. Dieses wird steril gesammelt; um es vor dem Verderben zu schützen mit Karbolsäure (Behring-Höchst) zu 0,5 %, oder mit 0,4 % Trikresol (Schering-Aronson), oder einem Stückchen Kampfer (Roux-Paris) versetzt und in Fläschchen zur Verwendung beim Menschen abgefüllt, nachdem der Titer, die Wertigkeit des Serums in der staatlichen Prüfungsanstalt zu Frankfurt festgestellt worden ist. Die einzelnen in den Apotheken käuflichen Fläschchen enthalten je nachdem 200—2500 ev. mehr Immunisierungs-Einheiten. Zu bemerken ist, dass das Serum viel zu teuer ist, indem 1000 Immunisierungs-Einheiten, die einfache Heildosis, noch 3,50 Mk. kosten, während sie mit 35 Pf. hergestellt werden könnten. Man kann von jedem immunisierten Pferde alle Monate 4—6 und mehr Liter Blut erhalten.

Unmittelbar nach der Injektion einer neuen Giftdosis fällt der Antitoxingehalt des Blutes und steigt dann wieder an, um nach 10—12 Tagen seine größte Höhe zu erreichen (Salomonsen & Madsen[45]). Auf dieser Höhe bleibt dann der Antitoxingehalt einige Zeit stehen, um dann langsam abzunehmen, bis eine neue Giftinjektion ihn wieder steigert oder auf alter Höhe hält. — Alle Pferde liefern nicht gleichmäßig wirksames Serum, manche schnell solches von hoher Wirksamkeit, manche stets weniger wirksames. Um gleichmäßiges Serum abzugeben, mischt man die verschiedenen Sorten. Um ein Pferd als dauernden Serumlieferanten zu behalten, muss man in regelmäßigen Zwischenräumen zwischen den Blutentnahmen immer wieder Gift injizieren. Es scheint für die Antitoxinbereitung besser zu sein an mehreren Tagen hintereinander, am besten wohl 8 Tage nach dem letzten Aderlaß relativ kleinere Mengen von Toxin zu injizieren, als eine sehr große von 300 bis 500 ccm auf einmal.

Aus den beiden Jugulares der Pferde kann man oft durch Jahre die Blutentnahme wiederholen, ohne dass die Tiere Schaden leiden; aber sehr zahlreiche starke Giftinjektionen bringen die Tiere schließlich auch herunter.

Es ist nicht uninteressant, dass manche Pferde von vornherein schon etwas Antitoxin vor jeder Behandlung im Blute zeigen; solche Tiere sollen sich nach mehrfacher Angabe besonders gut als Antitoxinproduzenten eignen.

Ueber die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Antitoxins sind genauere Angaben an anderer Stelle gemacht.

Die Immunisierung mit lebenden gifthaltigen Kulturen und Toxinen liefert bei den Tieren ein Serum, das nur antitoxisch, nicht baktericid wirkt, und zwar werden, wie schon in den allerersten Immunisierungsversuchen von Behring (l. c.) mitgeteilt wird, die Diphtheriebazillen in ihrem Wachstum so wenig beeinflusst, dass im Gegenteil das antitoxische Serum einen trefflichen Nährboden für D. B. abgiebt.

Neuerdings ist es nun Wassermann [46] und unabhängig von ihm Lipstein [47] gelungen mit Hilfe der von ihrem Antitoxin befreiten Bazillenleibern, die bekanntlich vom Diphtheriegift verschiedene giftige Leibessubstanzen enthalten, die entzündungserregend wirken, und auf welche das Diphtherieantitoxin keinen Einfluß hat, — Tiere zu behandeln und von ihnen ein Serum zu erhalten, das agglutinierend und baktericid wirkt. Versuche müssen lehren, ob solches Serum, abgesehen vom dem hohen wissenschaftlichen Interesse das es bietet, auch für manche Fälle von Diphtherie bedeutungsvoll werden wird, da das sogenannte Heilserum im Körper des kranken Menschen die Bazillen nicht beeinflusst. Die Verbreitung der Diphtheriebazillen findet im Körper in vielen Fällen doch in weiterem Umfange statt, wie man gemeinhin glaubt. Frosch [48] und andere Autoren haben ja schon vor vielen Jahren die Verbreitung von D. B. im Körper und im Blute nachgewiesen.

Literatur.

[1] Löffler, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 2, 1884 u. Deutsche med. Woch., 1890, Nr. 5 u. 6. — [2] Roux & Yersin, Ann. Past., 1888, Nr. 12; 1889, Nr. 6; 1890, Nr. 7. — [3] Zarniko, Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889, Nr. 6—8. — [4] Escherich, ebd., Bd. 7, 1890, Nr. 1. — [5] Kitasato, Ztschr. f. Hyg., Bd. 7, 1889. — [6] Behring, Deutsche med. Woch., 1882, S. 147 u. 1887, S. 422. — [7] Ders., Centralbl. f. klin. Med., 1888, Nr. 38. — [8] Behring & Nissen, Ztschr. f. Hyg., Bd. 8, S. 412. — [9] v. Behring, Ztschr. f. Hyg., Bd. 9, S. 395. — [10] Ders., Deutsche med. Woch., 1890, Nr. 50. — [11] v. Behring & Kitasato, Deutsche med. Woch., 1890, Nr. 49. — [12] Kitasato, Ztschr. f. Hyg., 1891, Bd. 10, S. 267. — [13] C. Fränkel, Berl. klin. Woch., 1890, Nr. 49. — [14] Boer, Ztschr. f. Hyg., Bd. 11, 1891. — [15] Brieger & Fränkel, Berl. klin. Woch., 1890, Nr. 11. — [16] Héricourt & Richet, Compt. rend. Paris, t. 107, 1888. — [17] v. Behring, Allgem. Therapie d. Infektionskrankh., Urban & Schwarzenberg, 1899, S. 1006. — [18] Behring & Wernicke, Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Krankh., Bd. 12, 1892. — [19] v. Behring, die Geschichte der Diphtherie. Leipzig, Thieme, 1893. — [20] Hoffmann, Wiesbadener Congressbericht, 1887. — [21] Ehrlich, Deutsche med. Woch., 1891, Nr. 32 u. Nr. 49. — [22] Ders., Klin. Jahrb., Bd. 6, 1897. — [23] Dönitz, ebd., Bd. 7, 1899. — [24] v. Behring, Deutsche med. Woch., 1891, Nr. 52, 1893, Nr. 23, 24 u. 25, — Ders., Blutserumtherapie, I u. II, Leipzig, Thieme, 1892. — [25,26] v. Behring, Boer & Kossel, Deutsche med. Woch., Nr. 17 u. 18, 1893. — [27] v. Behring & Knorr, Ztschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893. — [28] v. Behring & Ehrlich, Deutsche med. Woch., Nr. 20, 1894. — [29] Wernicke, Arch. f. Hyg., Bd. 18, 1893, S. 192. — [30] Brieger, Kitasato & Wassermann, Ztschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892. — [31] Brieger & Cohn, Ztschr. f. Hyg., Bd. 15, 1892. — [32] Aronson, Berl. klin. Woch., 1893, 1894. — [33] Ehrlich & Kossel, Ztschr. f. Hyg., Bd. 2, 1894. — [34] Wernicke, Verhandlungen der Berl. physiol. Gesellschaft, 3. Febr. 1893. — [35] Roux & Martin, Ann. Past., Septembre 1894. — [36] Nikanoroff, Arch. des scienc. biolog. de Saint Petersbourg, t. 6, 1897, p. 57. — [37] Ehrlich & Wassermann, Ztschr. f. Hyg., 1894. — [38] Ehrlich, Ztschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892. — [39] Brieger & Ehrlich, Deutsche med. Woch., 1892, Nr. 18. — Ders., Ztschr. f. Hyg., 1893, Bd. 13. — [40] Ehrlich & Hübner, ebd., 1894, Bd. 18. — [41] Wernicke, Festschrift zum 100jährigen Stiftungsfest des Kgl. med.-chirurg. Friedr. Wilhelms-Institutes, 1893. — [42] Spronk, Ann. Past., t. 9, 1895. — Ders., t. 12, 1898. — [43] Parck & Williams, Journ. of. exper. Med., vol 1, p. 164. — [44] Nicolle, Ann. Past., t. 10, 1896. — [45] Salomonsen & Madsen, ibid., t. 11, 1897 et 13, 1899. — [46] Wassermann, Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 44. — [47] Lipstein, ebd., Nr. 46. — [48] Frosch, Ztschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893.

II. Die Heilserumtherapie bei Diphtherie und ihre bisherigen Resultate.

Die Verwendung des von Tieren erhaltenen Diphtherieheilserums beim Menschen hat zur Voraussetzung, dass der Diphtheriebacillus der Erreger der Diphtherie beim Menschen ist, dass die Diphtherie durch die Wirkung des vom Körper resorbierten, in den Pseudomenbranen vom Diphtheriebacillus erzeugten Diphtheriegiftes bedingt wird, und dass das in der Säftemasse des Körpers vorhandene und an die Zellen noch nicht zu fest verankerte Gift durch das in den Körper eingebrachte Antitoxin ungiftig gemacht wird, also die eigentliche Krankheitsursache durch diese ätiologische Therapie beseitigt wird.

Die Zulässigkeit der Verwendung des Serums beim Menschen und zwar durch die Einspritzung von der Unterhaut aus, da vom Magen und Darm aus das Antitoxin nur geringe Wirkungen entfaltet, gründete sich darauf, dass im Tierexperiment auch bei der subkutanen Verabfolgung sehr großer Dosen irgend welche schädliche Einwirkung nicht zu bemerken war. Weiterhin war nachgewiesen worden, dass im Blute von an Diphtherie erkrankten und verstorbenen Kindern das gleiche Diphtheriegift sich fand, wie es aus den künstlichen Kulturen des Diphtheriebacillus zu erhalten war, dass dieses Gift weiter durch das Serum immunisierter Tiere entgiftet wurde, und dass im Blute beim Menschen durch das Ueberstehen einer Diphtherieerkrankung dasselbe Antitoxin gegen Diphtheriegift auftritt, wie beim künstlichen Immunisierungsprozesse der Tiere.

Die weiteren wissenschaftlichen Grundlagen für die mit vollstem Rechte als Behrings[1] Blutserumtherapie bezeichnete ätiologische oder spezifische Heilmethode sind im vorigen Kapitel dargelegt. Nachdem über die Unschädlichkeit des Antitoxins bei subkutaner Verwendung beim Menschen durch einige orientierende Vorversuche in den Jahren 1891 und 1892 Klarheit gewonnen war, wurden zahlreichere Versuche im Jahre 1893 von v. Behring, Boer & Kossel[2] und von v. Behring, Ehrlich & Wassermann[3] sowie später von Aronson[4] und in Frankreich von Roux, Martin & Chaillou angestellt.

Aber erst nachdem das mit Diphtheriegift immunisierte Pferd als das das wirksamste Heilserum liefernde Tier erkannt war, von welchem mit Leichtigkeit auch die größten Serummengen dauernd zu erhalten waren, und ein auf seinen Antitoxingehalt geprüftes und festgestelltes Heilserum von jedem Arzte leicht bezogen werden konnte, wurde von Beginn des Jahres 1894 ab in immer wachsender Verbreitung das Diphtherieheilserum allmählich in der ganzen Welt als spezifisches Heilmittel bei der Diphtherie verwendet; abgesehen von einer geringen Zahl von Aerzten, die sich zusehends verkleinert, und die aus vorgefasster Meinung gegen ätiologische Therapie und Bakteriotherapie den Fortschritten der modernen Wissenschaft zum eigenen und ihrer Patienten Schaden nicht zu folgen vermögen. Große Verdienste um die Anwendungsart des Diphtherieheilserums beim Menschen, um die Dosierung und um die Beobachtung des neuen Mittels auf den Gang der Erkrankung erwarben sich Kossel[6], Heubner[7], Baginsky[8], Soltmann[9], Körte[10], Monti[11], Ganghofer[12] u. v. a. Kein Mittel bei irgend einer Krankheit hat jemals eine so sorgfältige und umfassende Beobachtung von den Aerzten an Krankenhäusern und in der Privat-

praxis erfahren, als wie das Diphtherieheilserum; ebenso muss aber auch hervorgehoben werden, dass noch nie ein Mittel bei einer innern Krankheit so gründlich durch experimentelle Laboratoriumsarbeit geprüft und in seiner Heilkraft und Heilmöglichkeit klargelegt war, bevor es der Hand des ausübenden Praktikers übergeben worden ist. So ist es uns denn verständlich, dass schon im Jahre 1895 auf der 67. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte die sichere spezifische Heilwirkung des Mittels bei der menschlichen Diphtherie als über jeden Zweifel erhaben anerkannt wurde. Das Ergebnis der vom Kaiserlichen Gesundheitsamte[13] (Dieudonné) veranstalteten Sammelforschung über das Diphtherieheilserum für die Zeit vom April 1895 bis März 1896, die sich über 9581 mit Heilserum behandelte Diphtheriekranke erstreckte, war, dass von den Behandelten 7999 = 83,5 % genesen und 1489 = 15,5 % oder nach Ausscheidung der 82 schon sterbend in Behandlung genommenen Fälle 1407 = 14,7 % gestorben waren. Das Verhältnis der Genesenen zu den Gestorbenen stellte sich in der neuen Aera wie 16 : 3, während in den Jahren 1883—1893 vor dem Bekanntwerden des Heilserums auf je 16 dem Leben erhaltene Diphtheriekranke 6 Todesfälle vorkamen, mithin vor der Serumbehandlung doppelt soviel Todesfälle.

Auf der erwähnten Naturforscherversammlung konnte v. Behring[14] an der Hand eines riesigen Zahlenmaterials von mit Heilserum behandelten Fällen die Einwände der Gegner der neuen Behandlungsmethode widerlegen. Der Haupteinwand der Gegner, die verringerte Diphtheriemortalität in den Berliner Krankenhäusern sei nicht auf den Einfluss des Serums, sondern auf den stärkeren Zufluss leichter Fälle zurückzuführen, entkräftete v. Behring dadurch, dass er den Nachweis führen konnte, dass einmal die Zahl der Krankenhausfälle im Verhältnis zu den Diphtheriefällen überhaupt nicht gestiegen, sondern gesunken ist, und dass zweitens zum ersten Male seit dem Jahre 1877 der Fall zu konstatieren war, dass die Diphtheriesterblichkeit in den Krankenhäusern, wo das Serum regelmäßig verwendet wurde, niedriger war als in der Privatpraxis. Ganz besonders beweisend für die Wirkung des Serums waren die Ergebnisse der Serumtherapie in dem Charitékrankenhause, im Vergleich zu den Resultaten im Krankenhause Bethanien, wo Serum damals noch nicht verwendet wurde. Während in beiden Krankenhäusern das zur Behandlung kommende Krankenmaterial durchaus gleichwertig war, hatte die das Serum verwendende Charité eine Sterblichkeit von nur 8 %, während in Bethanien die Mortalität 32,7 % betrug. Und so zeigten damals schon zahlreiche andere Beispiele den evidenten Effekt der Heilserumbehandlung, so dass v. Behring (l. c.) die Ersparung an Menschenleben durch die Heilserumbehandlung in Deutschland allein auf 20,000 im Jahre 1895 berechnen konnte und es als wahrscheinlich hinstellte, dass bei richtiger und allgemeiner Anwendung des Heilserums die Sterblichkeit an Diphtherie auf 5 % sinken und damit 45,000 (!) Menschen in Deutschland pro Jahr am Leben erhalten bleiben würden.

Je sorgfältiger und sachgemäßer das Serum in der Folgezeit angewendet wurde, um so besser waren in der That die Behandlungsresultate. Denn man darf annehmen, dass die Angaben von mangelhafter Wirkung des Serums namentlich aus dem Auslande besonders darauf zurückzuführen sind, dass ein in seinem Gehalte an Immunisierungseinheiten nicht richtig geprüftes Serum nicht in genügender Menge und nicht frühzeitig genug angewendet worden ist.

Das jetzt von den vier Bezugsstellen des Serums in Deutschland hergestellte Serum, nämlich von den Fabriken zu Höchst a. M., von der Scheringschen Fabrik in Berlin, von Merck in Darmstadt und von Enoch-Ruete in Hamburg, wird seit Jahren (cf. oben) von der staatlichen Prüfungsanstalt geprüft, und der Arzt weiß genau, wieviel Immunitätseinheiten er injiziert, darum sind seit etwa 7—8 Jahren die Behandlungsresultate auch gleichmäßig gute in Deutschland geworden.

Aber auch die Wirkung des Heilserums hat seine Grenzen, wie namentlich die sorgfältigen Tierexperimente von Dönitz[15] u. a. ergeben haben. Diese zeigen, dass das Antitoxin auf das im Körper frei zirkulierende Gift gerade so giftneutralisierend wirkt, wie im Reagenzglase; ist das Gift nach Verlauf von 10 Minuten bis zwei Stunden etwa nach den experimentellen Giftinjektionen noch im Zustande lockerer Bindung mit den Zellen, so kann auch dann das Gift durch zunächst einen kleinen Antitoxinüberschuss aus der Bindung noch gelöst und unwirksam gemacht werden; darnach geht im Experiment bei Kaninchen aber das Gift eine so feste Bindung mit den Zellen ein, dass auch die größten Antitoxinmengen nicht mehr in der Lage sind, das Gift aus seiner Verbindung mit den Zellen der Gewebe zu lösen und unschädlich zu machen; dann geht die durch das Gift erzeugte Entzündung der Organe (namentlich des Herzens, nervöser Organe u. s. w.) ihren zum Tode führenden Gang unaufhaltsam. Bei der menschlichen Diphtherie liegen nun zum Glück die Verhältnisse so, dass zunächst die mit der Atmungsluft oder den Nahrungsmitteln in den Rachen kommenden Bazillen auf den Mandeln und den benachbarten Schleimhäuten zu wachsen anfangen, zunächst den als Gewebsveränderung dem Blicke sich darbietenden lokalen Prozess veranlassen, und dabei findet erst allmählich, je nach der gifterzeugenden Kraft der Bakterien die Produktion und die Resorption des Giftes statt, so dass am 1. Krankheitstage in der Regel vorwiegend wenig frei in der Säftemasse zirkulierendes Gift, noch weniger locker gebundenes und nur zum geringsten Teil bereits fest und zwar nur an wenig ausgedehnte Zellenkomplexe verankertes Gift im Körper vorhanden ist. Je länger der lokale Prozess besteht, und je stärkere Giftbildner die im konkreten Falle den Krankheitsprozess veranlassenden Bazillen sind, und je mehr bindungsfähig die etwa durch einen andern Krankheitsprozess: Tuberkulose, Masern, Scharlach oder dergleichen geschwächten Körperelemente sind, um so größere Zellkomplexe sind mit dem Gift in durch Antitoxin nicht mehr lösbare Bindungen eingegangen, und so wird uns die allgemein konstatierte Feststellung klar, dass je früher nach dem Krankheitsbeginne mit ausreichenden Seruminjektionen begonnen wird, um so sicherer das Serum wirken, und die Krankheit zur Heilung kommen muss. Denn das Gift erzeugt den allgemeinen Krankheitsprozess und die lokal auf den Schleimhäuten wuchernden Diphtheriebazillen verhalten sich für den Körper wie saprophytische, harmlose Bakterien, wenn das von ihnen erzeugte Gift sofort bei der Resorption durch Antitoxin ungiftig gemacht wird. Da an Ort und Stelle, wo die giftproduzierenden Bakterien sitzen, auch zunächst das meiste Gift ist, so empfiehlt es sich für die Behandlung mit Antitoxinlösungen gurgeln und bei Tracheotomieen und Intubationen versprayte Serumlösungen inhalieren zu lassen. Da weiter nach Experimenten von Ransom & Knorr (s. v. Behring Stockholmer Vortrag am 12. Dezember 1901 »Die Serumtherapie in der Heilkunde und Heilkunst«, S. 3) das Antitoxin bei subkutaner Injektion und Resorption durch die Lymphgefäße erst nach mehreren Stunden in

die Blutbahn gelangt und im Körper verbreitet wird, so führt man eine um etwa 8 Stunden schnellere Serumwirkung herbei, wenn man das Heilserum, wenn Eile Not thut, unmittelbar in die Blutbahn injiziert, was ohne Schaden erfolgen kann. Und da man selbst bei Behandlung am 1. Tage nie wissen kann, wieviel und wie starkes Gift schon in den Körper aufgenommen ist, so sollte man stets etwas mehr Serum, als gewöhnlich geschieht, injizieren und nach 24 Stunden, wenn nicht offensichtliche Besserung erfolgte, die gleiche oder eine noch höhere Dosis nachschicken und auch dann noch weiterbehandeln mit Serum, selbst wenn der Fall verzweifelt aussieht. So injizierte Verfasser vor einiger Zeit mehr als 10000 Immunitätseinheiten. Aus der Litteratur sind Fälle bekannt, in welchen bis 14000 Einheiten mit Erfolg und ohne Schaden selbst an späteren Tagen injiziert worden sind. Es hat den Anschein, als ob das doch erst allmählich und nur in kleinen Mengen in den Körper gelangende Diphtheriegift beim natürlichen Krankheitsprozesse nicht so schnell fest verankert wird, als wenn man einem Tiere auf einmal eine vielfach tödliche Giftdosis in die Blutbahn injiziert. Es ist bei dem natürlichen Krankheitsprozesse auch daran zu denken, dass bei den natürlichen Heilbestrebungen des Körpers durch die Einwirkung der ersten aufgenommenen Giftmengen im Körper selbst eine Antitoxinproduktion stattfindet, die zunächst weitere kleinere Giftmengen zu paralysieren in der Lage ist. Zunächst also schützt der menschliche Körper sich selber, dann aber hält die Antitoxinproduktion nicht gleichen Schritt mit der Giftbildung, und der Körper erliegt der übermächtigen Vergiftung. Das Zustandekommen der Spontanheilung der Diphtherie kann man sich ja gar nicht anders vorstellen als dadurch, dass das gebildete und im Körper kreisende Gift durch eigene Antitoxinproduktion des Körpers unschädlich gemacht wird. Die Zuführnng eines fertigen Antitoxins, die sogenannte passive Immunisierung, hergestellt durch die aktive Arbeit eines durch Diphtheriegift künstlich krank gemachten Körpers (aktive Immunisierung), unterstützt so das natürliche Heilbestreben des Körpers. Dass dem wirklich so ist, beweist ja das Vorhandensein von Antitoxin im Blute der Rekonvaleszenten; ebenso wie wir seit Wassermanns[16] u. a. Untersuchungen wissen, dass die natürliche Immunität bei Diphtherie gewisser Menschen darauf zurückzuführen ist, dass diese Menschen vielleicht von einer gar nicht zur Perzeption gekommenen Diphtherieinfektion her dauernd spezifisches Antitoxin in ihrem Körper produzieren, da Antitoxin ja bekanntlich relativ schnell aus dem Körper ausgeschieden wird, oder die Zellen immuner Menschen haben nach der Ehrlichschen Theorie nicht mehr das Gift an die Zellen bindende Rezeptoren.

Was die Mengen und die Anwendungsart des aus den Fabriken bezogenen Antitoxins betrifft, so befolgt man dabei im allgemeinen folgende Methode, obwohl auch mit der Antitoxinbehandlung nicht schematisiert werden, sondern auch das Antitoxin individualisierend angewendet werden sollte.

Die in den Handel kommenden Präparate enthalten in Fläschchen verteilt verschiedene Serummengen mit einem angegebenen Gehalte an Immunisierungseinheiten. Dass der Immunisierungs- und Heileffekt eines Serums dem Gehalte an Immunisierungseinheiten direkt proportional ist, hat Marx[21] in einer ausgezeichneten experimentellen Studie nachgewiesen und damit die Ansicht Roux'[25], dass der präventive und kurative Effekt der Diphtherieheilsera noch besonders bestimmt werden muss, als nicht

zu Recht bestehend zurückgewiesen. Von der Höchster Fabrik wird Serum abgegeben, das in einem Kubikcentimeter 250 Immunisierungseinheiten enthält, sogenanntes 250faches Serum, daneben noch ein hochwertiges Serum, das die doppelte Menge an I.-E. in einem Kubikcentimeter enthält. So enthalten die Fläschchen Nr. 0, Nr. I, Nr. II, Nr. III je 0,8, 2,4, 4 und 6 ccm 250faches Serum und die Fläschchen Nr. 0D, Nr. IID, Nr. IIID, Nr. IVD und Nr. VID je 1, 2, 3, 4 und 6 ccm 500faches Serum. Man hat auch noch stärkeres Serum hergestellt, wie 1000 oder 1100faches Serum, das in 1 ccm 1000 resp. 1100 I.-E. enthält. Das flüssige Serum ist mit 0,5 % Karbol versetzt und hält sich, dunkel und kühl aufbewahrt sicher über ein Jahr unverändert wirksam und ohne Bakterienwucherung. Noch länger haltbar ist das Serum, wenn es vorsichtig zur vollkommenen Trockne eingedampft wird. Auch solches trocknes Serumpulver wird von den Höchster Farbwerken abgegeben, das in 1 g 5000 I.-E. enthält. Zur Verwendung löst man das Pulver in sterilisiertem lauem Wasser auf und zwar giebt man zu 0,2 g trocknen Pulvers 4 ccm Wasser und erhält dann eine Serumlösung von 250 I.-E. Stärke. Das feste Serum löst sich langsam, ein Konservierungsmittel ist dem Serum nicht zugesetzt; die Lösung hat unter sorgfältigen aseptischen Kautelen zu erfolgen.

Das Ruete-Enochsche Heilserum enthielt früher im Kubikcentimeter 150—200 I.-E.; das Diphtherieantitoxin »Merck« im Kubikcentimeter 250 I.-E.; das Scheringsche in einem Kubikcentimeter 100 oder 200 Antitoxineinheiten. In neuerer Zeit wird auch von diesen Fabriken noch stärkeres Serum abgegeben. Als einfache Heildosis in leichten und unkomplizierten Krankheitsfällen am ersten oder zweiten Tage der Krankheit sollte man nicht weniger als 1000 I.-E. und zwar auf einmal, nicht in verteilten Dosen subkutan einspritzen. Bei vorgeschritteneren Fällen sollte man sofort nicht unter 2000 I.-E. einspritzen, ebenso verfahren in Fällen, wo Symptome seitens des Kehlkopfes vorliegen. Ist nach 24 Stunden noch keine Besserung eingetreten, so sind die Serumeinspritzungen zu wiederholen, da, wie vieltausendfältige Beobachtungen ergaben, durch das Serum an sich ernstlicher Schaden nicht angerichtet wird, sondern nur Nutzen gestiftet werden kann.

Die infolge von Serumeinspritzungen beobachteten Nebenwirkungen, die wir mit zu erwähnen haben, haben mit dem im Serum vorhandenen Antitoxin nichts zu thun, sondern sind auf andere im Serum vorhandene noch unbekannte Stoffe zurückzuführen, da auch ganz gewöhnliches Serum dieselben mehr oder weniger unbequemen, aber unschädlichen Nebenwirkungen bei subkutaner Injektion erzeugt, namentlich bei Individuen, die eine Idiosynkrasie gegen Serum haben, wie andere gegen den Genuss von Erdbeeren, Krebsen, Pfirsichen u. s. w. Je weniger Serum eingespritzt wird, um so weniger sind Nebenwirkungen beobachtet; ob die wissenschaftlich sicher sehr interessante, vielfach versuchte, aber doch absolut sicher noch nicht gelungene (Pröscher[17]) Reindarstellung des Antitoxins hervorragende Bedeutung bei der Behandlung der Diphtherie gewinnen wird, steht dahin. Vielleicht liegen die Resorptionsverhältnisse bei reinem Antitoxin nicht so günstig wie beim Serum. Und wenn man z. B. in einem einzigen Kubikcentimeter Serum 1000 I.-E., die einfache Heildosis injizieren kann, so erscheint die Reindarstellung des Antitoxins für die Krankenbehandlung als ein nicht unabweisbares Bedürfnis. Eine leichte Erwärmung des Serums auf etwa 40° soll übrigens die durch sogenannte Acria im Serum hervorgerufenen Neben-

wirkungen nicht hervortreten lassen. Wie Escherich[18] konstatiert hat, kann man nach der erfolgten subkutanen Einverleibung das Antitoxin nach relativ kurzer Zeit schon im zirkulierenden Blute nachweisen. Das im Blute vorhandene Antitoxin wird relativ rasch durch Urin, Milch u.s.w. ausgeschieden und zwar gelangt relativ um so mehr Antitoxin zur Ausscheidung, in je konzentrierterer Lösung es im Blute vorhanden ist. Bei der Immunisierung haben wir diese Verhältnisse noch kurz zu erwähnen.

Bei der Krankenbehandlung injiziert man das Serum mit einer sorgfältig sterilisierten und reinen Spritze nach Erhebung einer Falte wie bei einer Morphiuminjektion unter die Haut am Oberschenkel, an den Seitenteilen des Bauches, der Brust oder des Rückens, nach antiseptischer Reinigung der Haut an der Injektionsstelle. Die kleine Einstichstelle verschließt man mit Jodoformkollodium. Die durch die Serumeinspritzung in der Unterhaut gesetzte kleine Tumeszenz massiert man nicht, denn in kurzer Zeit wird das Serum von den Lymphgefäßen aufgesaugt. Schmerzen verursacht die subkutane Injektion außer bei dem Einstich nicht.

Was nun die Einwirkung des Heilserums auf den erkrankten Körper betrifft, so kann es nicht die Aufgabe dieses Lehrbuches sein, in eine sorgfältige klinische Analyse der beobachteten Symptome einzutreten, die in musterhafter Art und Weise z. B. von Kossel, Baginsky (l. c.) u. a. beschrieben worden sind. Interessenten seien auf diese Werke verwiesen. Deshalb hier nur kurz einige Bemerkungen. Von zahlreichen Beobachtern wird übereinstimmend angegeben, dass das Heilserum bei frühzeitiger und richtiger Anwendung die früher so gefürchtete Krankheit so verändert, dass sie in ihrer früheren ganzen Schwere und Bedeutung nicht wiederzuerkennen ist. In welcher Weise die Sterblichkeit durch die Serumbehandlung verringert wird, dafür sollen am Schluss noch einige statistische Mitteilungen angeführt werden. Je früher die Behandlung einsetzt, um so günstiger sind die Erfolge.

Zunächst bessert die Seruminjektion das Allgemeinbefinden ganz außerordentlich. Mit der oft recht schnell im Körper vor sich gehenden Bindung und Beseitigung des die Vergiftung erzeugenden Diphtherietoxins durch das Antitoxin weicht die schwere Depression und Prostration; vor kurzem noch schwerkranke Kinder machen nach der Antitoxinverabfolgung den Eindruck ganz munterer Kinder, die zu essen und zu spielen verlangen, während man bei einem Blick in den Hals durch den noch bestehenden Lokalprozess geradezu erschreckt wird. Die hohe Temperatur pflegt rasch herabzugehen und der Puls kehrt zur Norm zurück, namentlich wenn man die richtige, der im Körper wirkenden Giftmenge entsprechende Antitoxinmenge verabfolgt hat, und der Herzmuskel durch das Gift noch nicht intensiver beeinträchtigt ist.

Ganz besonders wichtig ist, dass bei frühzeitiger Serumanwendung die Diphtherie ihren progredienten Charakter verliert, d. h. dass aus leichten Anfangserkrankungen nicht mehr schwerere werden, oder Sepsis sich hinzugesellt. Der lokale Prozess im Hals kommt zum Stillstand in der überwiegend größten Zahl der Fälle, seltener breitet sich in den ersten 24 Stunden nach der Seruminjektion der lokale Prozess noch aus, um erst dann stillzustehen und zurückzugehen. Die nekrotisierten diphtheritischen Plaques grenzen sich ab und schmelzen ein, oder lösen sich meist in 3—7 Tagen ab, meist nicht unter Geschwürsbildung. Die Schleimhaut kehrt zur Norm zurück, die Anschwellung der Drüsen lässt nach; wo die Nasenschleimhaut befallen war, wird die Nase frei. —

Namentlich wichtig ist, dass durch rechtzeitige Serumbehandlung einem im Entstehen begriffenen Larynxkrup meist vorgebeugt wird; dadurch wird sowohl die Zahl der notwendig werdenden Tracheotomieen und Intubationen verringert, als auch wird die Prognose dieser Operationen eine unvergleichlich bessere wie früher, da auch im Larynx der Prozess, selbst wenn er schon zur Stenose geführt hat, zum Stillstande und zur Rückbildung kommt; ja schwerere stenotische Erscheinungen gehen ohne Operation zurück.

Die schweren Herzläsionen sind unter der Serumbehandlung außerordentlich viel seltener geworden, und leichtere Herzanomalieen kommen rascher zur Heilung. Auch die schweren toxischen Nierenentzündungen werden durch das Serum günstig beeinflusst und gehen zurück, eine schädliche Beeinflussung der Nieren durch das Serum kann in keiner Weise mehr, wie das früher öfters hervorgehoben wurde, behauptet werden.

Dass die Lähmungen bei der Serumbehandlung nicht fehlen, namentlich nicht bei den erst später in die Behandlung eintretenden Fällen, kann den, der die Einwirkung des Diphtheriegiftes auf die nervösen Organe kennt, nicht wundernehmen, aber die schweren, zum Tode führenden Lähmungen, werden jetzt viel viel seltener beobachtet wie früher, und je eher eine wirksame Serumbehandlung einsetzt, um so seltener sind die Lähmungen. Alle Symptome der Diphtherie treten unter dem Serumeinfluss in außerordentlich gemilderterer und ungefährlicherer Form in die Erscheinung, es gilt dies auch für die so gefürchteten Mischinfektionen, deren Gefährlichkeit herabgesetzt ist, wenn das Diphtherietoxin aktionsunfähig gemacht worden ist. Auch diphtherische Affektionen am Auge, Mittelohr, an der Vulva heilen durch lokale und allgemeine Anwendung des Antitoxins überraschend schnell.

Dass die Serumeinspritzungen Nebenwirkungen haben können und auch oft haben, ist schon hervorgehoben, wie auch schon bemerkt ist, dass diese nicht dem Antitoxin, sondern dem Serum an sich zur Last zu legen sind. Aber alle vorurteilslosen Beobachter geben zu, dass sie wirklich ernstliche Schädigungen durch das Serum in keinem Falle gehabt; und selbst ein nach einer Injektion von Heilserum beobachteter Todesfall ist auf andere Ursachen zurückzuführen gewesen, als auf das Serum. Die Nebenwirkungen bestehen in dem Auftreten von urticaria-, masern-, scharlachähnlichen Exanthemen, die meist erst einige Tage nach der Seruminjektion, häufig zuerst an der Einspritzungsstelle auftreten, dann nach 4—7 Tagen an anderen Teilen des Körpers sich einstellen, aber meist dann schnell auch wieder verschwinden. — Sehr viel seltener treten Gelenkschmerzen oder Gelenkschwellungen an einem oder an mehreren Gelenken auf; in einem Falle sollen alle Extremitätengelenke befallen gewesen sein. Gelenkaffektionen und Exantheme treten gelegentlich auch bei Diphtherie auf, wo nicht Serum verwendet wurde. Auch die Gelenkaffektionen sind ungefährlich und gehen meist rasch zurück. Das ist aber auch alles, was an Nebenwirkungen dem Serum etwa nachzusagen wäre und sollte im Vergleich zu dem ungeheuren Nutzen, den das Serum sonst stiftet, gar nicht so urgiert werden, um bei ängstlichen Eltern und Aerzten vor der Anwendung des Diphtherieheilserums nicht törichte Vorstellungen zu erregen, die Menschenleben kosten können.

Auf diese Art und Weise wirkt das Serum beim kranken Menschen und hat, wie in der ganzen Welt bestätigt wird, die Sterblichkeit an Diphtherie herabgesetzt. Wenn auch zugegeben werden kann, dass an

manchen Orten seit Anfang der neunziger Jahre des vorigen Jahrhunderts die Diphtherieepidemieen vielleicht milder aufgetreten sind, als zu anderen Zeiten, so bleibt doch die außerordentliche Beeinflussung des einzelnen Krankheitsfalles durch das Serum als ein spezifisches Heilmittel über allen Zweifel erhaben, und wird ja tatsächlich auch selbst von den Nörglern, wenn sie vor einem schweren Krankheitsfalle stehen, das Serum angewendet. Zur Illustration der früheren Sterblichkeit sei aus dem trefflichen Lehrbuche Baginskys (l. c.) folgende Tabelle angeführt.

Vor der Serumbehandlung starben von 100 Kindern im Kaiserin-Friedrich-Krankenhause

im Alter von		bei der Anwendung des Serums starben
0— 2 Jahren	60,2 %	25,88 %
2— 4 »	51,2 »	17,2 »
4— 6 »	38,0 »	17,24 »
6— 8 »	28,9 »	11,39 »
8—10 »	28,8 »	5,17 »
12—14 »	18,5 »	

Die Herabsetzung der Sterblichkeit in allen Altersstufen ist um so sicherer, je früher die Kinder in die Behandlung kommen; ja, wie oben ausgeführt ist, kann ja die wirksamste Zeit der Serumbehandlung nur die erste Krankheitszeit sein.

Nach Baginsky (l. c.) sinkt die Sterblichkeit der am ersten Krankheitstage behandelten auf 2,7% bis 1,07 bis 0%, das heißt doch, dass bei Behandlung am ersten Krankheitstage und bei richtiger Dosierung des Serums alle Kinder gerettet werden, während früher bei der allersorgfältigsten Behandlung gleich vom ersten Krankheitstage an die Sterblichkeit sich auf 28,8% bezifferte. Ganz besonders deutlich zeigt den Zusammenhang der Sterblichkeit mit dem Termin des Einsetzens der Serumbehandlung nach Krankheitstagen Kossels*) wichtige Tabelle:

Krankheitstag	Behandelt	Geheilt	Gestorben	Heilung in %
I.	7	7	0	100
II.	71	69	2	97
III.	30	26	4	87
IV.	39	30	9	77
V.	25	15	10	60
VI.	17	9	8	47
VII.—XIV.	41	21	20	51
Unbekannt	3	2	1	—
	233	179	54	77

*) Citiert nach Dieudonné[20], Schutzimpfung u. Serumtherapie, 1900.

Und so sei denn aus Dieudonnés (l. c.) trefflichem Werk noch eine Tabelle hier übernommen:

Autor	Zahl der behandelten Fälle	Sterblichkeit in % am							Nach dem 6. Tage	Unbekannt
			1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag		
Welch	1498	14,2	2,3	8,1	13,5	19,0	29,3	34,1	33,7	17,6
Hilbert	2428	18,3	2,2	7,6	17,1	23,8	33,9	34,1	38,2	—
Sammelforschung der American Paediatric Society	5794	12,3	4,9	7,4	8.8	20,7	35,3	—	—	—
Sammelforschung im Oesterreich. Sanitätswes.	1103	12,6	8,0	6,6	9,8	25,5	28,8	30,7	21,0	31,8
Sammelforschung des Kais. Gesundheitsamtes	9581	15,5	6,6	8,3	12,9	17,0	23,2	—	26,9	—

Wie schon in den ersten Jahren der Serumbehandlung die Sterblichkeit in den Krankenhäusern Berlins zurückging und in ganz Berlin die Todesfälle an Diphtherie abnahmen, zeigt nachstehende Tabelle Kossels (l. c. 1898):

Aufnahme und Sterblichkeit an Diphtherie in den Krankenhäusern Berlins				Anmeldungen von Todesfällen an Diphtherie in Berlin		
Jahr	Aufnahme	davon starben	%	Jahr	Anmeldungen	Todesfälle
1885	1928	789	41			
1886	1738	609	35	1886	6968	1662
1887	1636	598	36	1887	5438	1392
1888	1446	523	36	1888	4190	1195
1889	1623	573	35	1889	4220	1210
1890	1792	695	33	1890	4586	1601
1891	1764	623	35	1891	3504	1106
1892	2074	837	40	1892	3683	1342
1893	2450	951	38	1893	4315	1637
1894	2890	801	28	1894	5220	1416
1895	3061	484	16	1895	6106	987
1896	2183	285	13	1896	4345	559
1897	1974	263	13	1897	3723	546

Die Tabelle lehrt, wie mit allgemeiner Einführung der Serumbehandlung die Sterblichkeit in ganz Berlin an Diphtherie geringer wurde, als früher in den Krankenhäusern allein.

Auch in der Gesamtzahl der deutschen Städte über 15000 Einwohner erfolgte eine außerordentlich starke Abnahme der Diphtherie-

sterblichkeit, worüber die folgende Tabelle nach KOSSEL (l. c.) klare Auskunft giebt:

Todesfälle an Diphtherie in deutschen Städten über 15000 Einwohner.

Jahr	Absolute Zahl der Todesfälle an Diphtherie	Auf 100000 Einwohner starben an Diphtherie	
1886	12211	124	Durchschnitt 106
1887	10970	107	
1888	10142	95	
1889	11919	108	
1890	11915	105	
1891	10484	84	
1892	12365	97	
1893	16557	130	
1894	13790	101	
1895	7511	53	Durchschnitt 44
1896	5262	43	
1897	5208	35	

Die durchschnittliche Sterblichkeit an Diphtherie auf 100000 Einwohner sinkt von 106 auf 44! nach Einführung der Serumbehandlung*).

SIEGERTS[21] große Statistik über 42000 Fälle operierter wie nicht operierter Diphtheriefälle, namentlich aber auch über etwa 37000 Einzelbeobachtungen nur operierter Larynxstenosen, also nur schwerster Erkrankungen hat folgende Resultate ergeben:

Von 17673 operierten Fällen in der Vorserumperiode starben 10701 = 60,55%; dagegen von 13524 mit Serum behandelten Fällen nur 4828 = 35,70%. Sämtliche operierte und nicht operierte Diphtheriefälle in den Jahren 1890—1893, die in Kliniken behandelt wurden, zeigten eine Mortalität von 37,4%, während in der Zeit von 1894—1898 nur 16,4% starben; aus weiteren Statistiken SIEGERTS (l. c.) ergiebt sich, dass auch die Zahl der Operationen an sich in der Serumzeit ganz außerordentlich abgenommen hat. Mit Recht sagt SIEGERT (l. c.): »Geradezu der Fahrlässigkeit und der bewussten Schädigung des ihm anvertrauten Kranken macht sich der Arzt schuldig, der angesichts solcher Tatsachen die Anwendung des Serums bei Diphtherie unterlässt«.

Als Immunisierungsmittel bei Menschen, die einer Diphtherieinfektion ausgesetzt sind, wird das Serum bei weitem nicht in dem Umfange angewendet wie als Heilmittel, obwohl schon nach der ersten Arbeit von BEHRING & WERNICKE (1892) seine immunisierende Kraft dargelegt war. Dass die passive Immunisierung der Menschen gegen Diphtherie, wie es v. BEHRING vorschlägt, die sicherste Prophylaxe gegen die Krankheit ist, unterliegt keinem Zweifel, es genügt eine Dosis von 200 bis 250 I.-E. vollkommen zum Schutze. Es besteht bei dieser Immunisierung nur die Schwierigkeit, dass nach 10—20 Tagen etwa die obige injizierte Antitoxinmenge aus dem Blute verschwunden ist, und Individuen,

*) Es sei hier auch auf VILLARETS in der Deutschen med. Woch. 1898, die Abnahme der Sterblichkeit an Diphtherie in den deutschen Städten mit 10000 Einwohnern und mehr betreffende treffliche Statistik hingewiesen. VILLARET beweist dadurch den außerordentlichen Abfall der Diphtheriemortalität in dem Serumjahre 1895 gegenüber den drei Vorjahren 1892, 1893 und 1894 der Vorserumperiode.

die dauernd vor Diphtherie geschützt werden sollen, in etwa zweiwöchigen Zwischenräumen neuen Injektionen zu unterziehen wären, was praktische Schwierigkeiten mit sich bringt. Sonst ist die Immunisierung ohne wesentliche Nachteile möglich. Größere Immunisierungsversuche sind bei Auftreten schwerer Diphtherieepidemieen, namentlich in Schulen, mit bestem Erfolge zur Durchführung gelangt und sollten viel mehr angewendet werden, da der von Diphtherie genesene Patient noch wochenlang nach eingetretener Genesung virulente Diphtheriebazillen im Munde beherbergt (Löffler l. c.). In Kinderkrankenhäusern sind Verschleppungen von Ansteckungen gar nichts Seltenes; und wer je den Jammer von Eltern mit angesehen hat, die eventuell eines harmlosen Leidens wegen ihr Kind dem Krankenhaus übergeben haben und es erleben müssen, dass das Kind an einer Krankenhausinfektion an Diphtherie erkrankt und zu Grunde geht, der wird es für richtig halten, dass alle in eine Kinderklinik aufgenommenen kleinen Patienten in etwa dreiwöchigen Intervallen prophylaktischen Seruminjektionen unterzogen werden. Löhr und Slawyk[23] berichten von solchen gelungenen Immunisierungen aus der Kinderstation der Charité in Berlin; namentlich wird in Amerika die Immunisierung mehr geübt als bei uns. Es ist durchaus ratsam, in Familien, in denen ein Diphtheriefall auftritt, alle Mitglieder der Familie zu immunisieren.

Die Hoffnungen und Erwartungen, die der Entdecker des Diphtherieheilserums und die Welt an seine Wirkungen geknüpft haben, dass die Sterblichkeit an Diphtherie auf einige Prozente allmählich zurückgehen würde, haben sich je länger, je mehr verwirklicht und werden ganz erreicht werden, wenn bei jedem Falle von Diphtherie frühzeitig in ausreichender Menge genügend wirksames Serum verabfolgt wird, und auch die spezifische Immunisierung mit Diphtherie-Antitoxin immer mehr in die Praxis bei diphtheriebedrohten Individuen eingeführt werden wird. Das Wort Behrings (l. c.), mit welchem der große Forscher seinen berühmten Vortrag auf der 67. Naturforscherversammlung in Lübeck 1895 schloss: »Ich habe keine Sorge, dass jemals der Gedanke, welcher der antitoxischen Serumtherapie zu Grunde liegt, aus der Medizin verschwinden könnte« ist in herrlichster Weise zum Segen der Menschheit erfüllt und lebensvolle und lebenbringende Wahrheit geworden. Die Diphtherie hat thatsächlich ihren früheren Schrecken verloren.

Literatur.

[1] v. Behring, Ztschr. f. Hyg. Bd. 9, 1890; Bd. 12, 1892; Blutserumtherapie I. u. II. Leipzig, 1892; Geschichte der Diphtherie 1893; gesammelte Abhandl. zur aetiolog. Therapie von ansteckenden Krankheiten, Leipzig 1893; Infektion u. Desinfektion Leipzig 1894; Antitoxisch-therapeutische Probleme, Fortschritte der Medicin. 1898; Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, aus dem Lehrbuche der allgemeinen Therapie von Eulenburg & Samuel. Wien, 1899. — [2] Behring, Boer & Kossel, Deutsche med. Woch., 1894. — [3] Ehrlich, Kossel & Wassermann, ebd., 1894, Nr. 21. — [4] Aronson, Berliner Klinik, 1893. — [5] Roux, Martin & Chaillou, Ann. Past., 1894. — [6] H. Kossel, Berlin bei S. Karger, 1895; Centralbl. f. Bakt., Bd. 19; Berl. klin. Woch., 1898; Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 15. — [7] Heubner, Klinische Studien über Diphtherie, Leipzig, 1895. — [8] Baginski, Serumtherapie bei Diphtherie, 1895 vortreffliches Werk; Diphtherie aus Nothnagels Specielle Pathologie u. Therapie. Wien, 1898. — [9] Soltmann, Ueber die Erfolge mit Diphtherieheilserum, Leipzig, 1895. — [10] Körte, Berl. klin. Woch., 1895, Nr. 50. — [11] Monti, Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 21. — [12] Ganghofner, Serumbehandl. der Diphtherie. Jena, 1897. — [13] Sammelforschung, Dieudonné, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, 1895, 1897. — [14] v. Behring, Deutsche med. Woch., Nr. 38, 1895.

— [15] Dönitz, Archives internat. de pharmacodynamie. t. 5. fasc. 5 et 6, 1899. — [16] Wassermann, Charité-Annalen. 22. Jahrg. — [17] Pröscher, Münch. med. Woch., 1902, Nr. 28. — [18] Escherich, Diphtherie, Croup u. Serumtherapie. Wien, 1895. — [20] Dieudonné, Schutzimpfung u. Serumtherapie, 1900, ein Werk, das aufs beste den Arzt in die Lehre der Immunität einführt. — [21] F. Siegert, Jahrb. f. Kinderheilkunde, Bd. 52. — [22] v. Behring, Diphtherie, Bibliothek von Coler, 1901. — [23] Slawyk, Deutsche med. Woch., 1898. — [24] Marx, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1901. Es sei hier zugleich auf den Artikel in Marx' schönem Buche, Die experimentelle Diagnostik. Serumtherapie u. Prophylaxe der Infektionskrankheiten verwiesen. Bibliothek v. Coler, Bd. 2, Berlin, 1902. — [25] Roux, 10. international. Congress für Hyg. u. Demographie, August 1900 zu Paris. Congressbericht, S. 5.

XXVI.

Choleraimmunität.

Von

Stabsarzt Dr. H. Hetsch

in Berlin.

Geschichtliches.

Die Thatsache, dass Menschen, welche Cholera überstanden haben, gegenüber späteren Infektionen immun sind, war schon vor der Entdeckung des Choleravibrio bekannt. Während jedoch bis zu diesem Zeitpunkt wie über das Wesen der Choleraerkrankung überhaupt, so auch über die Choleraimmunität die widersprechendsten Anschauungen Platz gegriffen hatten, konnten erst mit der Entdeckung des Choleraerregers durch Robert Koch die Fragen nach dem Wesen und der Bedeutung der Choleraimmunität auf der Basis der ätiologischen Forschung experimentell in Angriff genommen werden.

Der erste Forscher, welcher sich experimentell mit Immunisierungsversuchen gegen Cholera beschäftigte, war ein spanischer Arzt Ferran[12—14], der als Schüler Pasteurs die von diesem bei Versuchen mit Hühnercholera und anderen Infektionskrankheiten gewonnenen Erfahrungen auch auf die Choleraimmunisierung übertragen zu können glaubte. Er behandelte Meerschweinchen mit Bouillonkulturen, welche aus Choleradejekten gewonnen waren, und beobachtete, dass diejenigen Tiere, welche diese Behandlung überstanden, gegen weitere Infektionen mit tödlichen Dosen geschützt waren. Diese Tierversuche Ferrans sind allerdings, wie spätere Untersuchungen zeigten, wenig einwandsfrei gewesen. Trotzdem stellte dieser Forscher in ziemlich großem Umfange Immunisierungsversuche mit Cholerakulturen an Menschen an. Wenn somit Ferran auch das unbestreitbare Verdienst bleibt, als erster auf die Immunisierungsmöglichkeit bei Cholera hingewiesen zu haben, so verloren seine Arbeiten doch bedeutend an Wert dadurch, dass er mit unreinen Kulturen arbeitete und sich über das Wesen der von ihm beobachteten auffallenden Thatsachen keine näheren Aufklärungen zu verschaffen bemüht war.

Das Studium der zur Immunisierung gegen Cholera führenden Vorgänge war anfangs innig verknüpft mit demjenigen der Giftbildung des Choleravibrio. Als Koch in präziser Weise das Bild der Choleraerkrankung als eine Vergiftung durch die von den Choleravibrionen gebildeten Toxine hingestellt hatte, nahm das Studium der Frage nach der Natur des Choleragiftes die Forscher lange Zeit in Anspruch. R. Pfeiffer[61] gelang es zuerst nachzuweisen, dass das Choleragift ein Bestandteil der Bakterienleiber, also ein Endotoxin ist und sich leicht

durch vorsichtige Abtötung von Agarkulturmasse erhalten lässt. BRIEGER & WASSERMANN[6] zeigten dann, dass es mit Hilfe derartiger abgetöteter Kulturen gelingt, Tiere gegen lebende virulente Vibrionen zu immunisieren.

Von HUEPPE[36] und mit ihm von KLEIN[45, 46] und SOBERNHEIM[87] wurde die Spezifität des Choleragiftes und somit auch der Choleraimmunität bestritten. Die Versuche dieser Autoren erregten ein großes Interesse weit über die Frage der Choleragiftwirkung hinaus und schienen anfangs der eben erst durch die klassischen Untersuchungen R. KOCHS fest begründeten Lehre von der Spezifizität der Krankheitsstoffe und ihrer Wirkungen einen schweren Stoß zu versetzen. Allein von seiten R. PFEIFFERS[70] und seiner Mitarbeiter ISSAEFF & KOLLE[40], sowie durch VOGES[95, 96] wurden jene Behauptungen widerlegt und auf den Unterschied hingewiesen, welcher in diesen Versuchen zwischen der (durch lokale oder allgemeine Leukocytose bedingten) vorübergehenden »Resistenz« und der echten »Immunität« zu beobachten sei. PFEIFFER & WASSERMANN[78], welche die Immunisierungsvorgänge an aktiv immunisierten Meerschweinchen studierten, brachten dann Licht in diese bisher dunklen Fragen und zeigten, dass im Serum von Tieren, die aktiv mit abgetöteten oder lebenden Cholerakulturen vorbehandelt wurden, Stoffe auftreten, welche von den bis dahin im Serum bekannten durchaus verschieden sind. R. PFEIFFERS Verdienst ist es dann, unumstößlich festgestellt zu haben, dass die Choleraimmunität nicht durch die Bildung antitoxischer Stoffe bedingt wird, sondern durch spezifische bakteriolytische Substanzen, welche die Choleravibrionen im Tierkörper aufzulösen imstande sind. R. PFEIFFER[66] demonstrierte auch zuerst die Verwendbarkeit der Cholerabakteriolysine zur Differentialdiagnose der Cholerabakterien von den choleraähnlichen Vibrionen sowie auch zur retrospektiven Diagnose der Cholera selbst.

GRUBER & DURHAM[27] fanden, dass neben den Bakteriolysinen im Blutserum choleraimmunisierter Tiere auch noch andere spezifische Stoffe auftreten: die Choleraagglutinine. Diese letzteren erwiesen sich dann auf Grund der neuesten im Institut für Infektionskrankheiten ausgeführten Untersuchungen[52] als das sicherste Mittel zur raschen Erkennung der Choleravibrionen.

Was die Schutzimpfung an Menschen anbetrifft, so rühren auch hier die ersten Versuche von FERRAN[12] her, doch gelten auch hierfür die oben erwähnten Bedenken. Nach ihm sind weitere Experimente angestellt worden von GAMALEÏA[19, 21], KLEMPERER[47, 48], JAWEIN[37] und TAMAMCHEFF[92]; von entscheidender Bedeutung sind sie nicht. In größerem Maßstabe wurde zuerst von HAFFKINE[32] eine aktive Schutzimpfung ins Werk gesetzt, worauf unten näher eingegangen werden soll. In exakter Weise wissenschaftlich begründet wurde die HAFFKINEsche Methode erst später durch KOLLE[49], der das Blut der Geimpften vor und nach der Behandlung auf seine baktericiden Eigenschaften im Tierversuch in der von PFEIFFER angegebenen Weise genau austitrierte und auch bewies, dass durch eine einzige Reaktion, ausgelöst durch Injektion abgetöteter Kulturmasse, derselbe, ja unter Umständen sogar ein noch höherer Effekt erreicht werden kann.

Die von verschiedenen Seiten (RANSOM[80], METSCHNIKOFF, ROUX & TAURELLI-SALIMBENI[60]) unternommenen Versuche, die Serumtherapie für die Gewinnung eines Heilmittels gegen die Cholera heranzuziehen, sind bis jetzt gescheitert.

Aktive Immunität.

Methoden der aktiven Immunisierung.

1. Immunisierung mit lebenden virulenten Kulturen.

Es lag nach den bereits erwähnten Resultaten Ferrans, die dieser bei Behandlung von Meerschweinchen und Menschen mit aus Choleradejekten gewonnenen Bouillonkulturen erzielte, zunächst nahe, zur Immunisierung gegen Cholera lebende Cholerabakterien zu benutzen, indem man mit einer unterhalb der Dosis letalis minima liegenden Kulturmenge eine Erkrankung der Versuchstiere hervorrief, von welcher sich dieselben allmählich wieder erholten. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine Giftwirkung im Tierkörper; denn wenn die Versuchstiere der Infektion mit derartigen Mengen von Choleravibrionen nicht erliegen, so müssen die einverleibten Bakterien, die in dem Organismus entweder keine oder höchstens eine geringe Vermehrung erfahren haben, zu Grunde gegangen sein, wobei die intracellulären Giftstoffe frei werden.

Ferran konnte, wie gesagt, aus seinen Beobachtungen nicht die richtigen Schlüsse ziehen, ganz abgesehen davon, dass er zweifelsohne mit unreinem Kulturmaterial arbeitete. Auch wurden von ihm die quantitativen Verhältnisse nicht berücksichtigt, wie es bei allen Immunisierungsversuchen absolut notwendig ist.

Genauere Aufschlüsse darüber, was in der Peritonealhöhle des Meerschweinchens nach der Einverleibung lebender Choleravibrionen vor sich geht, verdanken wir den Untersuchungen von Pfeiffer & Wassermann[78]. Diese klärten die früher in Beziehung auf diese Effekte herrschenden Widersprüche der verschiedenen Autoren, indem sie darlegten, dass die Wirkung in hohem Grade je nach der injizierten Dosis verschieden sei. Sie unterscheiden vier Stadien:

I. Minimale Mengen der Cholerakultur erzeugen eine in wenigen Stunden ablaufende fieberhafte Steigerung der Temperatur, ohne sichtliche Störung des Allgemeinbefindens.

II. Etwas höhere Dosen bewirken nach einem kurzen fieberhaften Intervall ein starkes Absinken der Körperwärme und deutlich ausgesprochene Symptome der Choleravergiftung: Muskelschwäche, fibrilläre Muskelzuckungen und allgemeine Prostration. Diese Vergiftungserscheinungen bilden sich dann gewöhnlich ziemlich rasch zurück und nach etwa 24 Stunden sind die Meerschweinchen vollständig wiederhergestellt.

III. Steigert man die Quantität der injizierten Kultursubstanz vorsichtig, bis die Dosis letalis minima erreicht wird, so sterben die Versuchstiere mit allen Erscheinungen der Choleraintoxikation und man findet dann, auch wenn die Sektion sofort post mortem gemacht wird, das Peritoneum entweder völlig steril, oder es lassen sich in demselben vereinzelte Choleravibrionen, die dann meist in Eiterzellen eingeschlossen sind, nachweisen.

IV. Injiziert man endlich größere Mengen der lebenden Cholerabakterien, dann wimmelt das Peritonealexsudat von Vibrionen. In diesen Fällen ist eben die Anfangsdosis so groß gewesen, dass die im Tierkörper vorhandenen antibakteriellen Agentien nicht mehr ausreichten. Dabei verändert sich das Aussehen des peritonealen Exsudates in typischer Weise. Bei Tieren, die im Stadium III erlegen sind, sieht man regelmäßig auf der Leber eitrig fibrinöse Auflagerungen. Eiterflocken bedecken die Oberfläche des Mesenteriums und der Därme, das freie Exsudat

enthält zahlreiche Leukocyten. Diese eitrigen Beimengungen pflegen im Stadium IV zu fehlen. Das Exsudat, welches in der Menge von mehreren Kubikcentimetern die Bauchhöhle erfüllt, ist im letzten Fall fast klar, enthält rote Blutkörperchen in geringer Anzahl, aber nur ganz vereinzelte polynkuleäre Zellen und enorme Mengen lebhaft sich bewegender Vibrionen.

Es geht aus diesen Feststellungen hervor, dass zur Erzielung einer immunisierenden Wirkung die Dosierung des Impfstoffes so bemessen werden muss, dass das zweite der soeben skizzierten Stadien bei den Versuchstieren erreicht wird.

Lebende vollvirulente Cholerakulturen wurden dann später, namentlich nachdem Pfeiffer die Methoden einer genauen Dosierung der von ihm besonders empfohlenen Agarkulturmasse kennen gelehrt hatte, von diesem Autor und vielen anderen mit bestem Erfolge zur Immunisierung von Tieren verwandt, und zwar sowohl bei subkutaner und intraperitonealer, als auch bei intravenöser Einverleibung. Sie haben sich geradezu als unentbehrlich erwiesen, wenn es darauf ankommt, den Grad der Immunität hochzutreiben.

2. Immunisierung mit lebenden abgeschwächten Kulturen.

Gamaleïa[19] war der erste, der zur Immunisierung gegen Cholera abgeschwächte Kulturen verwandte, die durch häufige Uebertragungen auf künstlichen Nährböden an Virulenz verloren hatten. In der Folge mehrten sich dann bald die diesbezüglichen Versuche.

Haffkine[30, 31] benutzte als Vaccins Kulturen, die er dadurch abschwächte, dass er sie bei 39° C in einer stark oxygenierten Atmosphäre hielt.

Jawein[37] stellte Impfstoffe von verschiedener Virulenz nach der Haffkineschen Methode her, indem er den Luftzutritt zu den Agarkulturen regulierte und die immunisierende Wirkung der verschieden bereiteten Präparate durch das Tierexperiment bestimmte.

Haffkine erreichte auch Abschwächungen von Cholera-Agarkulturmasse durch Zusatz von 0,5 % Karbolsäure, doch handelte es sich hier, wie Tamamcheff[92] bei Wiederholung dieser Versuche feststellte, um Abtötung der Vibrionen. Haffkine gab ferner an, dass er die Virulenz der zur Immunisierung des Menschen bestimmten Cholerakulturen durch Meerschweinchen-Passage abgeschwächt habe.

Für die Schutzimpfung des Menschen werden abgeschwächte Kulturen nicht zu empfehlen sein, weil, wie der Tierversuch zeigt, die immunisierende Wirkung derselben geringer ist, als diejenige der virulenten, und weil ferner derselbe Effekt, der sich mit lebenden Kulturen erzielen lässt, auch durch abgetötete erreicht werden kann.

Den Versuchen mit abgeschwächten Kulturen wohnt eine praktische Bedeutung nicht inne, denn sowohl beim Menschen wie beim Tier ist die subkutane Einverleibung selbst vollvirulenter Choleravibrionen, wie sie zu Immunisierungszwecken stattfindet, ungefährlich. Im Unterhautzellgewebe gehen die eingeführten Choleravibrionen auch bei nicht vorbehandelten Menschen rasch zu Grunde, ohne dass sie in den Körper eindringen.

3. Immunisierung mit abgetöteten Kulturen.

Auch abgetötete Kulturen wurden zuerst von Gamaleïa[19] zu Versuchen über Immunisierung gegen Cholera herangezogen. Er benutzte außer

abgeschwächten lebenden Kulturen auch solche, die bei 120° abgetötet waren, und fand bei seinen Versuchen an Meerschweinchen, dass diese Vorbehandlungsmethoden völlig unschädlich seien und Immunität erzeugten gegen Dosen des Choleravibrio, denen Kontrolltiere sicher erlagen. BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN [5] immunisierten Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Infektion mit Hilfe von Cholerakulturen, welche sie auf einem Extrakt von Thymusdrüsen, dem Pepton und Bouillon zugesetzt war, gezüchtet und danach 15 Minuten lang auf 65° erhitzt hatten. Sie erklärten die immunisierende Wirkung dieses Verfahrens anfangs dadurch, dass gewisse Organsäfte, denen sie im Organismus die Funktion der Zerstörung im Blute kreisender toxischer Substanzen zuschrieben, den Cholerakulturen ihre giftigen Eigenschaften entzögen, die immunisierenden Fähigkeiten dagegen beließen. Doch auf Grund weiterer Versuche von BRIEGER & WASSERMANN [6] musste diese Deutung der Versuchsergebnisse fallen gelassen werden; es zeigte sich nämlich, dass auch gewöhnliche Cholera-Bouillonkulturen, 15 Minuten lang auf 65° erhitzt, dieselbe immunisierende Wirkung besaßen. FEDOROFF [11] verfolgte ein ähnliches Prinzip wie BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN und erhielt einen noch besser wirksamen Impfstoff, indem er den Niederschlag von ungefähr 7 Tage lang bei 35° gehaltenen Kulturen in Thymusbouillon sammelte, 15 Minuten lang auf 65° erwärmte und den sich nunmehr bildenden Bodensatz in Glycerin aufnahm. Die so erhaltene Mischung erhielt sich gegen 2 Monate unverändert wirksam und rief bei Kaninchen und Meerschweinchen bei subkutaner, intravenöser und intraperitonealer Injektion außer geringer Temperaturerhöhung keinerlei Schädigungen hervor.

Die nächsten Jahre, in welchen das Auftreten der Cholera in Europa derartigen Arbeiten ein erhöhtes wissenschaftliches Interesse und auch eine besondere praktische Wichtigkeit verlieh, brachten dann eine große Anzahl von Mitteilungen über erfolgreiche Immunisierungsversuche. Außer durch erhöhte Temperaturen (BRIEGER & WASSERMANN, KLEMPERER) abgetöteten Kulturen wurden solche, die mit Desinfizientien versetzt waren, als Impfstoffe benutzt. Chloroform und Karbolsäure erwiesen sich zu diesem Zwecke als geeignet (PFEIFFER [64], WASSERMANN [98], HAFFKINE [32], JAWEIN [37], TAMAMCHEFF [92]). Auch die keimfreien Filtrate älterer Bouillonkulturen, die VINCENZI [93, 94] und SOBERNHEIM [86] als Impfstoffe verwandten, sind wohl hierher zu zählen und ebenso KLEBS' [41] »Anticholerin«, eine durch Alkoholfällung in besonderer Weise aus Cholerakulturen bereitete immunisierende Substanz.

Bei allen diesen Versuchen handelt es sich in erster Linie darum, dem zu immunisierenden Organismus die in den Bakterienleibern enthaltenen Endotoxine zuzuführen. Die späteren Untersuchungen von R. PFEIFFER über den Mechanismus der Immunität und die dabei im Blute auftretenden Substanzen haben es verständlich gemacht, warum zur Erzielung einer Immunität die Einverleibung der Bakterienleiber so notwendig ist.

An dieser Stelle muss auch noch einiger Versuche gedacht werden, in denen die Erzielung einer aktiven Immunität auf andere Weise erreicht worden sein soll.

SAWTSCHENKO & SABOLOTNY [84a] wollen an sich selbst und andern Menschen eine Immunität erzielt haben durch Verschlucken größerer Mengen abgetöteter Kulturen. Sie wollen später auch die Einverleibung

virulenten Materials per os ohne krankmachende Wirkung vertragen haben und ihr Blutserum schützte Meerschweinchen gegen tödliche Dosen. Die Infektionsversuche von v. PETTENKOFER und EMMERICH, die ebenfalls hierher gehören, sind bekannt. Auch KLEMPERER[47, 48] stellte Experimente ähnlicher Art an.

Bei der Beurteilung der von diesen Autoren mitgeteilten Ergebnisse ist größte Skepsis am Platze, ihre Serumprüfungen namentlich sind keineswegs eindeutig.

Größeres Interesse bieten die Untersuchungen HAHNS[35], dem es gelang, Tieren durch Vorbehandlung mit den plasmatischen Zellsäften, die er durch Zerreiben und Auspressen der Vibrionenleiber gewann, eine langdauernde Immunität zu verleihen. Das Blutserum seiner Immuntiere hatte sowohl starke baktericide Eigenschaften im PFEIFFERschen Versuch, als auch agglutinierende Fähigkeiten im Reagenzglase.

Allgemeines über Choleraimmunisierungs-Versuche.

Für Immunisierungs-Experimente kommen als Versuchstiere in Betracht: Pferde, Esel, Ziegen, Kaninchen, Meerschweinchen, Zieselmäuse und Hunde.

Meerschweinchen eignen sich sowohl zur aktiven Immunisierung, als auch zur Wertbestimmung der Immunsera durch Prüfung auf Bakteriolysine. Auch Kaninchen lassen sich mit gutem Erfolge zu Immunisierungs-Experimenten heranziehen (KLEMPERER, PAWLOWSKY & BUCHSTAB, HAFFKINE). Sie dienen in erster Linie zur Herstellung baktericider (subkutane Injektion der Bakterien) und agglutinierender (intravenöse Vorbehandlung) Sera, weil das normale Blutserum dieser Tiere im Verhältnis zu demjenigen der anderen gebräuchlichen Tierarten am wenigsten agglutinierende und baktericide Wirkung hat und infolgedessen die bei allen Arbeiten mit Immunseris unerlässlichen Kontrollversuche mit normalem Serum derselben Tierart hier am eindeutigsten ausfallen. Weniger ist dies der Fall bei Verwendung von Pferden, Eseln und Ziegen, doch sind diese Tiere andererseits, wenn es sich um Herstellung großer Mengen von Immunserum handelt, unentbehrlich und eignen sich auch besonders, wenn eine längerdauernde Vorbehandlung zur Gewinnung besonders hochwertiger Sera nötig ist.

Nicht bei allen Tierarten lässt sich also eine gleichhohe aktive Immunität erreichen. Aber auch innerhalb derselben Species sind nicht alle Tiere zur Gewinnung hochwertiger Cholerasera gleich geeignet. Der Allgemeinzustand, die Empfänglichkeit und Reaktionsfähigkeit spielen hier eine große Rolle.

An Hunden stellten GAMALEÏA[20], PAWLOWSKY & BUCHSTAB[62, 63], sowie FEDOROFF[11] Immunisierungsversuche an, an Ziegen KLEMPERER[48], KETSCHER[43], PFEIFFER[67] u. a., an Pferden METSCHNIKOFF, ROUX & TAURELLI-SALIMBENI[60], KOLLE[51], an einem Kalbe ILKEWITSCH[38]. SABOLOTNY[22] hält die Zieselmaus (Spermophilus guttatus) für ein zu diesen Untersuchungen besonders geeignetes Versuchstier. Die Mitteilungen derjenigen Forscher, welche über Immunisierungen von Mäusen und Tauben berichten, haben weniger Bedeutung, weil diese Tierarten für Cholera allzuwenig empfänglich sind, als dass man aus ihrem Verhalten bindende Schlüsse ziehen könnte.

Was die Wahl des Kulturmaterials anbelangt, mit welchem die zu immunisierenden Tiere behandelt werden, so bestehen hier keine nennens-

werten Unterschiede für die einzelnen Nährmedien, in welchen die zu injizierenden Vibrionen wachsen. Früher wurde größtenteils mit Bouillonkulturen gearbeitet, während man in neuerer Zeit meist Aufschwemmungen von Agarkulturen anwendet, seitdem R. PFEIFFER darauf hinwies, dass es im wesentlichen auf die Bakterienleiber ankommt und dass auch die Dosierung des Impfstoffes bei Benutzung von Agarkulturen eine weit genauere ist.

Die Höhe des Immunitätsgrades hängt vor allem von der Dosis des Impfstoffes ab und kann durch wiederholte Behandlung desselben Tieres mit immer größeren Dosen allmählich gesteigert werden. Es tritt bei solchen Tieren, denen mehrfach immer größere Mengen Kulturmaterial einverleibt werden, eine Giftgewöhnung ein, so dass sie später bei Injektion derartiger Dosen, die unbehandelte Tiere durch ihren Gehalt an Endotoxinen mit absoluter Sicherheit töten würden, nur mit einem heftigen Chok und erheblicher Temperatursteigerung reagieren. Aber schließlich wird auch hier ein Grenzpunkt erreicht, über den hinaus sich die Antikörperbildung nicht steigern lässt. Die Wirksamkeit des Serums der Tiere steigt dann nicht mehr, auch nicht nach Zuführung größerer Dosen.

Verfolgen wir nun beispielsweise das Verhalten einer Ziege während des Immunisierungsprozesses.

Normales Ziegenserum hat Choleravibrionen gegenüber nur geringe bakteriolytische Wirkung. Höchstens in einer Menge von 0,02—0,05 g ist es imstande eine Normalöse (= 2 mg) 18 stündiger Choleraagarkulturmasse in der Peritonealhöhle des Meerschweinchens aufzulösen. Erhält das Tier als erste Injektion $^1/_2$ Kultur abgetöteter Agarkultur subkutan, so hat sein 1 Woche später entnommenes Blutserum etwa einen bakteriolytischen Titer von 0,01. Wenn es dann weiterhin jedesmal nach 7 Tagen 1, 2, 4, 6, 8 Kulturen abgetöteter Choleravibrionen ebenfalls subkutan erhält, so ist dann der baktericide Wert derart gestiegen, dass nunmehr schon 0,001 g Meerschweinchen gegen 2 mg virulenter Kultur schützt.

Wird nunmehr zu intravenösen Injektionen lebender Cholerakulturen übergegangen, die auch wieder in Zwischenräumen von je 1 Woche in steigenden Dosen ($^1/_2$ Kultur, 1, 2, 4, 6 u. s. w. Kulturen) einverleibt werden, so lässt sich der baktericide Wert des Serums noch derart erhöhen, dass man schließlich zu einem Titer von 0,0001 g gelangt.

Passive Choleraimmunität.

Immunität gegen Cholera lässt sich auch passiv erzeugen, dadurch, dass man das Blutserum von Menschen, die Cholera überstanden haben, oder von aktiv immunisierten Tieren auf gesunde Menschen oder Tiere überträgt. Beim Menschen ist bis jetzt diese Art der Immunisierung für praktische Zwecke nicht angewendet worden, doch dürfte sie zur Erzielung einer sofortigen, wenn auch bald vorübergehenden Immunität unter Umständen von Nutzen sein. Was die Prüfung der Schutzwirkung von Seris, die zur passiven Immunisierung dienen sollen, anbelangt, so sind wir auf den Tierversuch angewiesen.

Der erste, welcher die Methode der passiven Immunisierung an Meerschweinchen ausführte, war LAZARUS[53, 54]. Er benutzte zu diesem Zweck Blutserum von choleragenesenen Menschen und fand, dass dieses

bereits in einer Menge von 0,0001 ccm Meerschweinchen einen sichern Schutz gegen eine am nächsten Tage erfolgende intraperitoneale Infektion verlieh, dass jedoch selbst ungeheure Dosen nicht mehr rettend wirken können, wenn das Serum nach der Infektion angewandt wird, sobald bereits deutliche Krankheitserscheinungen eingetreten sind.

Nähere Aufschlüsse über die Schutzwirkung des Blutes von Cholerarekonvaleszenten brachten dann die Untersuchungen von Pfeiffer & Wassermann[78], Metschnikoff[58], Issaeff[39], Klemperer[47, 48] und von Sobernheim[88]. Wassermann[98] stellte fest, dass Blutserum eines Cholerarekonvaleszenten, 2 Tage nach dem Anfall entnommen, keinerlei immunisierende Wirkung hatte. 4 Wochen später dem Körper entnommen, schützte jedoch $^1/_{10}$ mg ein 300 g schweres Meerschweinchen und nach weiteren 3 Wochen hatte sich die Wirksamkeit noch um das Zehnfache gesteigert. Die schützende Wirkung trat sofort nach der Injektion des Serums ein. Die Prüfung des Urins auf solche schutzverleihende Eigenschaften fiel negativ aus.

Metschnikoff[56] stellte diese Eigenschaft des Blutes choleraqeheilter Menschen zwar nicht in Abrede, kam jedoch auf Grund zahlreicher Versuche mit dem Blute gesunder Personen, welche nie an Cholera gelitten hatten, sowie mit Blut von Cholerarekonvaleszenten zu dem Schlusse, dass dies eine außergewöhnliche Eigenschaft sei, die nur sehr selten im Laufe oder nach Ablauf der Cholera des Menschen beobachtet wird und infolgedessen nur die Bedeutung eines zufälligen Phänomens haben könne.

Diesen Anschauungen trat Issaeff[39] gegenüber, der unter R. Pfeiffers Leitung umfassende Untersuchungen über diese Frage anstellte und auch die Sera aktiv immunisierter Tiere auf ihren Immunisierungswert prüfte. Danach bedingt intraperitoneale oder subkutane Injektion vom Blutserum normaler Menschen bei Meerschweinchen gegenüber intraperitonealer Cholerainfektion nur eine schwache und vorübergehende Resistenz, während das Blut von Cholerarekonvaleszenten und ebenso dasjenige sorgfältig gegen Cholera immunisierter Meerschweinchen spezifische, sehr stark ausgesprochene immunisierende und in gewissem Grade auch heilende Eigenschaften besitzt. Aus Issaeffs Untersuchungen ging weiter hervor, dass Metschnikoff gewisse Kautelen bei seinen Arbeiten außer acht gelassen und zugleich eine Methodik benutzt hatte, bei der er die spezifischen und nichtspezifischen Wirkungen des Serums nicht erkennen und trennen konnte. Vor allem bezieht sich dies auf die 24 Stunden nach der Seruminjektion erfolgende Infektion.

Mit Serum von Tieren, welche auf die eine oder die andere Weise gegen Cholera aktiv immunisiert waren, stellten ferner Pfeiffer[65–69], Vincenzi[93, 94], Pawlowsky & Buchstab[62, 63], Fedoroff[11] u. a. Immunisierungsversuche an. Pawlowsky & Buchstab empfahlen als besonders für die passive Immunisierung geeignet das Serum von Hunden, sogar mit der Lymphsackflüssigkeit des Frosches wollen sie gute Erfolge erzielt haben.

Der Immunisierungswert eines Serums geht bis zu einem gewissen Grade parallel mit der Höhe des aktiv erreichten Immunitätsgrades des Tieres, welches das Immunserum liefert. Die höchsten Werte erreichte Pfeiffer[577] bei Ziegen, die er durch systematische Vorbehandlung mit Bakterienleibern so hoch immunisiert hatte, dass schon 0,0001 g genügte, um Meerschweinchen Schutz gegen intraperitoneale Infektion mit dem Zehnfachen der tödlichen Minimaldosis zu verleihen.

Aus den Untersuchungen R. PFEIFFERS geht hervor, dass der Immunisierungswert eines Choleraserums auf dem Gehalt an spezifischen Bakteriolysinen beruht. Die Wertbestimmung der Schutzkraft fällt deshalb zusammen mit der Bestimmung des Gehaltes an Bakteriolysinen und wird am sichersten durch genaue Austitrierung im PFEIFFERschen Versuch ermittelt (s. Kapitel »Wertbestimmung«).

Diesem antiinfektiösen Serum wohnen heilende Wirkungen gegenüber der Choleravergiftung nicht inne. Das lässt sich im Tierversuch zeigen, wo auch die intracellulären Choleragiftstoffe zur Wirkung gelangen. Das Choleraserum enthält, wie PFEIFFER zeigte, keine Antitoxine gegenüber diesen Endotoxinen.

Von verschiedenen Seiten ist allerdings auch über antitoxische Fähigkeiten hochwertiger Choleraimmunsera berichtet worden. Außer früheren Autoren, die hier übergangen werden können, glaubte RANSOM[80] ein lösliches Choleragift hergestellt und durch Immunisierung von Tieren mit diesen in alten Kulturen enthaltenen löslichen Toxinen ein Cholera-antitoxin erzielt zu haben, welches gegen mehrfach tödliche Dosen solchen Giftes Schutz verleiht. Auf dieses Präparat wurden von BEHRING & RANSOM große Hoffnungen gesetzt. Allein R. PFEIFFER[67] wies nach, dass diese Versuche mit Giftdosen angestellt wurden, die höchstens 2—3mal größer waren, als die Dosis letalis minima, und dass die hier beobachteten antitoxischen Wirkungen noch in den Bereich derjenigen Effekte fallen, die auch durch normales Serum ausgelöst werden. Auch hatte das BEHRING-RANSOMsche Serum keinen Einfluss auf die Vergiftung der Tiere mit den Endotoxinen des Choleravibrio, den wahren Choleragiften. Es war vielmehr im Vergleich zu dem bekannten baktericiden Choleraserum sehr arm an spezifisch bakteriolytischen Stoffen und enthielt auch Agglutinine nur in äußerst geringer Menge.

Ferner haben METSCHNIKOFF, ROUX & TAURELLI-SALIMBENI[60] angegeben, dass es ihnen gelungen sei, mit Hilfe eines nach bestimmten Vorschriften bereiteten »Choleragiftes«, das von den intracellulären, an die Bakterienzelle gebundenen Giftstoffen verschieden sei und als Sekretionsprodukt der Vibrionen in die keimfreien Filtrate übergehe, Meerschweinchen, Kaninchen, Ziegen und Pferde giftfest gemacht zu haben, so dass ihr Blut nachher antitoxische Fähigkeiten besaß. Dieses antitoxische Serum sollte nicht nur gegen eine Vergiftung mit keimfreien Filtraten schützen, sondern auch bei intraperitonealer Infektion mit vollvirulenten Kulturen Heilwirkungen entfalten.

Eine Bestätigung durch Nachprüfungen haben die Angaben der genannten Forscher bisher nicht erfahren. Die von ihnen erhaltenen Resultate können aus den oben angeführten Gründen und nach den heutigen Anschauungen über das Choleragift und das Wesen des menschlichen Choleraanfalls einer strengen Kritik nicht standhalten.

Die bei passiver Immunisierung gegen Cholera schutzverleihenden Stoffe finden sich zwar bei den aktiv immunisierten Tieren in konzentriertester Form im Blute, sie sind indessen auch in anderen Körpersäften und Sekreten nachgewiesen worden.

GAMALEÏA stellte fest, das sich auch mit den wässrigen Extrakten von Muskeln immunisierter Tiere Schutzwirkungen hervorbringen ließen. Besonderes Interesse hat der Uebergang der immunisierenden Substanzen in die Milch, der gleichfalls von GAMALEÏA und weiterhin von KLEMPERER[48], KETSCHER[43] und von POPOFF[79] konstatiert wurde. KLEMPERER fand die Milch einer Ziege, welche durch intraperitoneale Injektion

abgetöteter Cholerakultur immunisiert war, bei Meerschweinchen noch in einer Dosis von 0,05 ccm wirksam, während mit normaler Milch behandelte Kontrolltiere die Unwirksamkeit der letzteren ergaben. Popoff konnte durch die Milch einer mehrfach subkutan und intraperitoneal vorbehandelten Kuh Meerschweinchen und Hunde passiv immunisieren.

Das Wesen der passiven Choleraimmunität wird im nächsten Kapitel erklärt werden, ebenso wird die Verwertbarkeit der im Choleraimmunserum auftretenden spezifischen Stoffe zu diagnostischen Zwecken später gesondert behandelt werden.

Im Gegensatz zur aktiven Choleraimmunität erzeugt die passive Immunisierung selbst bei Uebertragung großer Mengen eines hochwertigen Choleraserums einen Zustand von rasch vorübergehendem Charakter.

Wir haben also gesehen, dass es unschwer gelingt die verschiedensten Tiere gegen experimentelle Cholerainfektion zu immunisieren und dass es weniger auf die Virulenz (ob lebend vollvirulent, abgeschwächt oder abgetötet) und auch auf die Art der Einverleibung der Vibrionen (ob subkutan, intraperitoneal oder intravenös) ankommt, als vielmehr auf die richtige Dosierung des Impfstoffes. Fragen wir uns nun, was im Körper des auf diese Weise vorbehandelten Tieres vor sich geht.

Wesen der Choleraimmunität.

Nach R. Kochs grundlegenden Untersuchungen, die in den verschiedensten Epidemieen von allen Forschern bestätigt wurden, ist der schwere Choleraanfall des Menschen mit seinen prägnanten Symptomen aufzufassen als eine Intoxikation durch die spezifischen Giftstoffe des Choleravibrio, welche im Blutkreislauf zirkulieren. Der Ort, wo im Körper diese Toxine gebildet werden, ist hierbei gleichgiltig, denn die Erscheinungen, welche ein intraperitoneal mit Choleravibrionen infiziertes Tier bietet, sind nach Pfeiffers Untersuchungen im wesentlichen dieselben, die nach Einverleibung der Bakterien per os bei empfänglichen Tieren auftreten und die dem Krankheitsprozess des Menschen analog sind.

Die Frage nach der Natur des Choleragiftes ist bereits an anderer Stelle dieses Handbuches (Bd. III, S. 51—53) behandelt worden und es ist hier nicht der Ort auf die einzelnen Hypothesen einzugehen, die im Laufe der Zeit auf den Ergebnissen mühsamer Experimentalstudien aufgebaut wurden. Als feststehend ist heute zu betrachten, dass die Giftstoffe, durch welche das schwere Krankheitsbild der Cholera hervorgerufen wird, auf das engste mit dem Protoplasma des Choleravibrio verbunden und in der Bakterienzelle selbst enthalten sind. Der erste, welcher diesen Gedanken aussprach, war Cantani[8], genauere und beweisende Untersuchungen hierüber haben wir aber erst den eingehenden Studien R. Pfeiffers zu verdanken, die später von zahlreichen Forschern bestätigt wurden. Pfeiffer[64] bewies, dass in Cholerakulturen nach Einwirkung bakterientötender Mittel, wie Chloroform, Alkohol, Thymol, und nach Erhitzen derselben auf 60° oder 100° resistente Giftstoffe enthalten sind, und dass man durch Injektion derartiger abgetöteter Choleravibrionen bei Tieren dieselben Vergiftungserscheinungen hervorrufen kann, wie mit lebenden. Er zeigte ferner, dass keimfreie Filtrate von

frischen Cholerabouillonkulturen selbst in verhältnismäßig hohen Dosen für Tiere unschädlich sind und dass die Giftwirkungen durch keimfreie Filtrate erst dann auftreten, wenn mehrere Wochen alte Bouillonkulturen verwandt werden, in denen schon eine große Anzahl Vibrionen abgestorben und ausgelaugt war. Die primären Giftstoffe des Choleravibrio sind also Endotoxine, die in den gewöhnlichen Kulturmedien fast unlöslich sind und erst im Körper des Versuchstieres nach dem Zugrundegehen der injizierten Bakterien frei werden und durch Lähmung der Zentren für Zirkulation und Temperaturregulierung ihre giftigen Wirkungen entfalten.

Gegenüber diesen heute allgemein anerkannten Ergebnissen wurde aber von anderen Forschern, namentlich von Gruber & Wiener[28], der Standpunkt vertreten, dass die Leibessubstanz der Cholerabakterien völlig ungiftig sei, vielmehr die Choleraerkrankung auf reiner Infektion beruhe und dadurch zustande komme, dass die Choleravibrionen lösliche Giftstoffe sezernierten. Aber trotz zahlreicher Versuche ist der Nachweis eines außerhalb der Bakterienzelle existierenden Choleragiftes in einwandfreier Weise bisher nicht gelungen und die Choleraimmunität ist nicht im Sinne jener Forscher als »Giftfestigkeit« aufzufassen, d. h. also als ein Zustand, in welchem der Organismus durch antitoxische Funktionen die von den Krankheitserregern sezernierten Giftstoffe zu zerstören imstande ist.

Diese Behauptung ist durch verschiedene Experimente bewiesen worden. Wenn man Meerschweinchen nach R. Kochs Vorgang den Magensaft durch Sodalösung neutralisiert und ihre Darmperistaltik durch Opium hemmt, so gelingt es bekanntlich, dieselben auch durch Verfütterung größerer Mengen von Choleravibrionen zu töten. Es hat sich nun herausgestellt, worauf zuerst durch Gibier & van Ermengem[22] hingewiesen wurde, dass immunisierte Tiere gegen diese Art der Infektion sich nicht schützen lassen. Wenn in dem Blute der Immuntiere nun antitoxische Stoffe kreisen würden, so müssten diese doch imstande sein die entstehenden und zur Resorption gelangenden Giftstoffe zu paralysieren und das Tier zu retten. Aber auch hochimmune Tiere, die bei intraperitonealer Infektion große Kulturmengen vertragen, können einer stomachalen Infektion erliegen. Diese Thatsache beweist das Fehlen antitoxischer Schutzstoffe im Blute des Immuntieres und lässt sich nur so erklären, dass die eingeführten Vibrionen in dem Magendarmkanal den in den Körpersäften enthaltenen Schutzstoffen entzogen sind und sich dort so weit vermehren können, dass die in ihren Leibern enthaltene Giftmenge zu einem tödlichen Ausgange führt. Genau so liegen die Verhältnisse bei der natürlichen Infektionsweise junger, noch saugender Kaninchen, Hunde und Katzen, bei denen man einen dem menschlichen Choleraprozess völlig gleichenden Zustand hervorrufen kann (Issaeff & Kolle[40], Metschnikoff[57], Schoffer[85], Wiener[100], Karliński[42]). Auch hier giebt es keinen Schutz, weder durch aktive Immunisierung, noch durch Seruminjektion.

Des weiteren gelingt es auch Meerschweinchen, welche durch sorgfältige Vorbehandlung gegen Infektion mit lebenden Vibrionen hohe Immunität erlangt haben, durch Impfung mit abgetöteten Kulturen fast genau in der gleichen Weise zu töten, wie normale Tiere (Pfeiffer & Wassermann[78]). Hier versagt selbst das wirksamste bakterieide Serum gegenüber den eingeführten Giften. Mit einer Giftfestigkeit lässt sich auch diese Erfahrung nicht vereinbaren, wohl aber wird

dieselbe erklärlich, wenn man die Pfeiffersche Anschauung über die Choleraimmunität acceptiert.

Nach Pfeiffer handelt es sich hier um einen Zustand, welcher den immunisierten Organismus befähigt, die eingedrungenen Choleravibrionen schnell abzutöten, bevor sie sich so vermehren konnten, dass das in ihren Leibern enthaltene Gift zur Tötung des infizierten Individuums genügte. Choleraimmunität ist also eine »Infektionsfestigkeit«.

Durch welche Stoffe wird nun diese Fähigkeit des Körpers bedingt?

Wir hatten oben gesehen, welche Vorgänge sich im Peritonealsack des normalen Meerschweinchens bei Infektion mit lebenden Choleravibrionen abspielen und müssen uns nun mit der Frage beschäftigen, was geschieht, wenn wir in analoger Weise ein choleraimmunes Tier infizieren. R. Pfeiffer[65] beobachtete, als er ein aktiv immunisiertes Meerschweinchen mit virulenten Choleravibrionen infiziert hatte und nun diesem Tier mit Glaskapillaren etwa alle 5 Minuten Peritonealexsudat entnahm und im hängenden Tropfen untersuchte, dass die Vibrionen, welche sich in den Kontrolltieren lebhaft bewegen und bis zu deren Tode vermehren, im Körper des Immuntieres in überraschend kurzer Zeit zu Grunde gehen. »Sie büßen fast momentan ihre Beweglichkeit ein, sie fangen an aufzuquellen, dann verwandeln sie sich in kleine mikrokokkenähnliche Kügelchen, die dann ihrerseits blasser und blasser werdend sich schließlich in der freien Bauchhöhlenflüssigkeit ohne Rest auflösen.«

Dasselbe lässt sich verfolgen, wenn man das Peritonealexsudat eines Tieres, dem man durch Injektion von Immunserum eine passive Immunität verliehen hat, nach intraperitonealer Infektion mikroskopisch beobachtet. Während also ein normales Tier sich nur in den beiden ersten der oben skizzierten vier Stadien der eindringenden Choleravibrionen zu erwehren vermochte, ist das Immuntier imstande, auch große sonst unbedingt tödliche Kulturdosen aufzulösen, bevor durch Vermehrung der Bakterien eine allzu große Giftmenge erzeugt werden konnte.

Diese Fähigkeit verdankt der immunisierte Organismus nach Pfeiffers klassischen Studien also spezifisch bactericiden Stoffen, welche im Blute des Immuntieres gelöst und auch dadurch jederzeit nachweisbar sind, dass man durch Uebertragung derartigen Blutes bezw. Blutserums auch anderen Tieren spezifischen Choleraschutz verleihen kann. Auch diese passive Immunität ist durch das Auftreten bactericider Stoffe bedingt, wie sich durch den Pfeifferschen Versuch zeigen lässt.

Ueber die nähere Wirkungsweise der bakteriolytischen Schutzstoffe gingen die Ansichten der Autoren weit auseinander:

R. Pfeiffers Theorie ist folgende: Der Prozess der Vibrionenauflösung lässt sich in der oben beschriebenen typischen Weise nur im Tierkörper nachweisen, während im Reagenzglase bei Mischung von lebender Kultur und Choleraserum nur in starken Konzentrationen bactericide Wirkungen des letzteren zu beobachten sind. Beispielsweise konnte festgestellt werden, dass ein hochwertiges Cholera-Ziegenimmunserum in einer Verdünnung von 1 : 15000, d. h. also in einer Dosis von $^1/_{15}$ mg im Meerschweinchenperitoneum 2 mg Kulturmasse völlig zur Auflösung brachte, während in vitro selbst 10 mg desselben Serums die gleiche Menge von Vibrionen nicht aufzulösen vermochten.

Dem tierischen Körper kommt also bei der spezifischen Bakteriolyse eine entscheidende Rolle zu. Auch der folgende Versuch Pfeiffers[66] beweist dies: Wenn man ein Choleraimmunserum im Reagenzglase mit

lebenden Vibrionen zusammenbringt und 24 Stunden bei Brutschranktemperatur stehen lässt, so haben sich die Vibrionen in demselben reichlich vermehrt. Trotzdem doch nun die bakterienfeindlichen Kräfte des Serums durch die Vibrionen völlig erschöpft sein müssten, erweist sich dasselbe noch fähig im Tierkörper die gleiche Menge Cholerakultur in Granula zu verwandeln, wie frisches Immunserum. Ferner lässt sich zeigen, dass durch Erhitzen auf 60° die in vitro nachweisbaren entwicklungshemmenden Fähigkeiten des Choleraserums zerstört werden, dass aber die im Tierversuch festzustellende spezifisch bakteriolytische Eigenschaft dadurch nicht im mindesten beeinträchtigt wird.

Zur Erklärung dieser eigenartigen Thatsache nimmt PFEIFFER an, dass die durch den Immunisierungsprozess entstehenden äußerst labilen Antikörper im Organismus in einer resistenten Form aufgespeichert werden, ähnlich wie im Körper der sehr labile Traubenzucker nicht als solcher, sondern in der weniger angreifbaren Form des Glykogens aufgespeichert und erst im Bedarfsfalle wieder zurückverwandelt wird. Die Antikörper, die an sich also nicht baktericid wirken, sind im Körper des Immuntieres in einer inaktiven Form enthalten und werden erst dann, wenn sie als Schutzmittel in Aktion treten müssen, mit Hilfe der Zellen aktiviert, d. h. in die wirksame Modifikation, welche die eindringenden Vibrionen zerstören kann, umgewandelt.

Wie EHRLICHS Untersuchungen später zeigten, bedarf es zum Zustandekommen des Prozesses der Vibrionenauflösung zweier Faktoren, nämlich der Wirkung des Immunkörpers und derjenigen des Komplementes. Weder der erstere, noch das letztere sind für sich allein imstande bakteriolytisch zu wirken, erst durch das Zusammenwirken beider wird der Auflösungsprozess ermöglicht. Das geht namentlich aus Versuchen hervor, bei denen auch außerhalb des Tierkörpers im Reagenzglase eine Bakteriolyse erfolgt oder ausbleibt, je nachdem Komplement vorhanden ist oder fehlt.

Der Nachweis baktericider Wirkungen im Reagenzglase geschieht derart, dass man mit verschiedenen, abgestuften Mengen des zu prüfenden Serums gleiche Mengen Kulturaufschwemmung und gleiche Mengen frischen normalen Serums gleichmäßig vermischt und den Inhalt der Röhrchen nach mehrstündigem Verweilen im Brutschrank zu Agarplatten ausgießt. Durch Zählung bezw. Schätzung der zur Entwicklung gelangenden Kolonieen lässt sich dann feststellen, ob und wie weit das verwendete Immunserum die eingebrachten Bakterien zu zerstören vermochte. Kontrollversuche müssen hier nicht nur über die Menge und Entwicklungsfähigkeit der in den einzelnen Röhrchen vorhanden gewesenen Bakterien Aufschluss geben, sondern auch beweisen, dass in denjenigen Röhrchen, die ohne Zusatz von komplementierendem normalem Serum blieben, keinerlei Baktericidie erfolgte. (Näheres über derartige »baktericide Reagenzglasversuche« s. bei M. NEISSER in EHRLICHS »Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung« [Berlin, A. Hirschwald, 1904] S. 493 ff.).

Die EHRLICHschen Auffassungen stehen demnach völlig im Einklang mit PFEIFFERS Beobachtungen und bilden zugleich eine ungezwungene Erklärung dieser komplexen Vorgänge.

Zur Erhärtung seiner Hypothese führt PFEIFFER das Gelingen folgenden Versuches an: Wenn in der Bauchhöhle eines Meerschweinchens nach Injektion von Choleraserum und Choleravibrionen der typische Prozess der Bakteriolyse in der gewöhnlichen Weise vor sich gegangen

ist, so kann man durch Beobachtung auf dem heizbaren Objekttisch feststellen, dass in einem Tröpfchen des entnommenen, nur noch Granula enthaltenden Peritonealexsudates eingesäte Choleravibrionen sich ebenso verhalten wie in einem Tropfen Bouillon, dass sie also in ihrer Entwicklung nicht im mindesten beeinträchtigt werden. Trotzdem ist dasselbe Tier imstande eine neue Oese eingeführter Choleravibrionen prompt zur Auflösung zu bringen. Der Autor schließt aus diesem Ergebnis, dass das Exsudat noch spezifische inaktive Antikörper im Ueberschuss enthielt, welche der Tierkörper aber erst nach dem Auftreten neuer Vibrionen durch Ueberführung in die aktive Form ausnutzt.

Dieser PFEIFFERschen Theorie gegenüber, die heute wohl allgemein als die befriedigendste anerkannt wird, seien zunächst die Anschauungen anderer Autoren über das Zustandekommen der Choleraimmunität auseinandergesetzt.

METSCHNIKOFF[59] schreibt den Leukocyten für die Vernichtung der Cholerabakterien im Körper des immunen Tieres die entscheidende Rolle zu. Er ist der Ansicht, das die im Peritonealexsudat zu beobachtende Umwandlung der Vibrionen nur eine vorbereitende Maßregel des Körpers sei und dass dieselbe durch Substanzen zustande komme, welche dem Protoplasma der polynukleären, mononukleären und eosinophilen Leukocyten entstammten. Diese Substanzen würden auf den Reiz der injizierten Vibrionen im Peritonealexsudat frei durch »Phagolyse«, d. h. durch Zerfall jener Leukocyten, welche stets in reichlicher Menge in der Peritoneallymphe zu finden seien und welche dann die Umwandlung der Vibrionen in Granula herbeiführten. Nach dieser extracellulären Schädigung würden dann die Leukocyten die definitive Beseitigung der eingedrungenen Bakterien vollenden. METSCHNIKOFF wies, um seine Hypothese zu stützen, besonders darauf hin, dass auch außerhalb des Tierkörpers in mit geringen Mengen Choleraserums vermischter Peritoneallymphe unbehandelter Meerschweinchen sich nach Einimpfung von Choleravibrionen das PFEIFFERsche Phänomen verfolgen lasse und zwar selbst bei Anwendung von Lymphe, die schon einige Tage vorher entnommen und doch sicher frei von lebenden Leukocyten ist. Hier könne die Zerstörung der Vibrionen nur durch die Zerfallsprodukte der wirklich vorhanden gewesenen Leukocyten erklärt werden.

BORDET[3, 4] steht auf ungefähr dem gleichen Standpunkte wie METSCHNIKOFF. Er nimmt das Vorhandensein zweier verschiedener Substanzen im Choleraserum an, einer »präventiven« hitzebeständigen, spezifischen und einer »baktericiden«, sehr labilen und nicht spezifischen Substanz, welch letztere auch im Serum normaler Tiere zu finden sei. Durch die Vereinigung dieser beiden Substanzen kämen die starken spezifisch baktericiden Wirkungen zustande, die auch im Reagenzglas nachweisbar seien. So erklärt BORDET die experimentell erwiesene Thatsache, dass auch außerhalb des Tierkörpers Choleraserum allein Choleravibrionen aufzulösen vermag, solange es ganz frisch ist. Es enthält dann eben noch beide Substanzen in wirksamer Form. Wenn das Serum aber schon alt ist oder wenn es erhitzt wurde, so ist die »baktericide« Substanz zerstört und es tritt keine Bakteriolyse ein, bevor solche wieder in Form geringer Mengen frischen normalen Serums zugeführt wird. Wenn in diesem Falle wieder erhitztes normales Serum zugesetzt wird, so bleibt auch dann die Reaktion aus, weil

durch den Erhitzungsprozess eben die sehr labile bakterieide Substanz zerstört wird.

Die präventive Substanz lockt nach BORDETS Theorie bei der intraperitonealen Injektion in hohem Grade Leukocyten an und ermöglicht somit ein Zusammenwirken mit der in diesen normalerweise vorhandenen bakterieiden Substanz. Es resultiert dann also die starke spezifische Bakteriolyse, die im allgemeinen an den Zellleib der Leukocyten geknüpft ist, aber, wenn letztere durch irgendwelche Schädlichkeiten durch »Phagolyse« zerfallen, auch extracellulär unter dem Bilde des sogenannten PFEIFFERschen Phänomens vor sich geht. Dass diese extracellulären Prozesse nur eine Vorstufe des schließlich doch durch Phagocytose erfolgenden Auflösungsprozesses sind, wie die METSCHNIKOFFsche Hypothese annimmt, glaubt BORDET dadurch bewiesen, dass in allen den Fällen, in welchen eine wirkliche Leukocytose bewirkt wird, die Granulabildung unterbleibt und die Vibrionen sogleich durch die Leukocyten aufgenommen und vernichtet werden.

PFEIFFER[68] widerlegte diese Angabe ebenso wie die von METSCHNIKOFF und später auch von dessen Schüler MESNIL[55] mitgeteilte Beobachtung, dass bei subkutaner Injektion die eingeführten Vibrionen lediglich durch Phagocytose zu Grunde gehen sollen. Im Unterhautzellgewebe kann eben wegen des Mangels der zur Erzeugung der aktiv baktericiden Stoffe notwendigen zelligen Elemente die Bakteriolyse nicht in der typischen Weise verlaufen.

Zu einer noch anderen Hypothese kam auf Grund seiner Versuche GRUBER[24, 25], der zwar ebenso wie BORDET das Zustandekommen der Vibrionenauflösung durch die Zusammenwirkung zweier verschiedener Substanzen erklärte, einer labilen, auch im normalen Serum enthaltenen, und einer resistenten, die nur dem spezifischen Immunserum eigentümlich sei, aber über die Natur des letzteren andere Anschauungen vertrat, wie der genannte Forscher. GRUBER hatte zusammen mit DURHAM[27] bei genauerem Studium der Wirkung von Immunseris im Reagenzglase beobachtet, dass Choleravibrionen in Choleraserum sehr bald ihre Beweglichkeit einbüßen, aufquellen und, nachdem sie miteinander verklebt und zu größeren unbeweglichen Haufen zusammengeballt sind, zu Boden sinken, so dass die anfangs diffus getrübte Flüssigkeit über ihnen völlig klar wird. In normalem Serum trat diese Erscheinung nicht auf. GRUBER schrieb diese Wirkung den spezifischen Schutzstoffen zu und nannte dieselben wegen ihrer verklebenden Fähigkeit »Glabrifizine« oder »Agglutinine«. Er behauptete, dass typische Vibrionenauflösung durch ein Immunserum nur dann zustande kommt, wenn das letztere im Reagenzglase, und zwar auch in sehr starken Verdünnungen das Agglutinationsphänomen hervorruft. Die Wirkungsweise erklärt er sich folgendermaßen: Die Agglutinine verkleben auch im Tierkörper die eingeführten Bakterien und machen sie dadurch für andere Substanzen angreifbar, welche die Bakteriolyse dann bewirken. Diese Substanzen sind die von BUCHNER mit dem Namen »Alexine« bezeichneten Schutzstoffe, welche jedem normalen Organismus zur Verfügung stehen, aber gegenüber größern Mengen eindringender Bakterien nur dann wirksam sind, wenn ihnen die Agglutinine ihre Arbeit erleichtern, indem sie die Widerstandsfähigkeit der Bakterien durch deren Verklebung vermindern. Bei Verwendung von altem oder erhitztem Immunserum tritt im Reagenzglase nur Agglutination, aber keine Bakteriolyse ein, weil die resistenten Agglutinine wohl erhalten, aber die sehr empfindlichen Alexine

zerstört sind. Erst bei Zuführung frischer Alexine, die durch geringe Mengen auch normalen Serums erfolgen kann, erfolgt auch die Einschmelzung der Bakterien. Im Tierkörper sind diese Alexine stets sofort zur Stelle und deshalb tritt hier der spezifische Auflösungsprozess auch bei Benutzung alter und erhitzter Cholerasera ein.

Der PFEIFFERschen Theorie gegenüber unterscheidet sich die GRUBERsche Anschauung also dadurch, dass sie eine Existenz spezifisch bakterieider Sera leugnet, der Hypothese METSCHNIKOFFS & BORDETS gegenüber schließt sie die Phagocytose als wesentliches Moment aus.

In den Agglutininen waren im spezifischen Choleraserum also eine neue Art von Stoffen gefunden, die, wie wir sehen werden, auch für die praktische Diagnostik von großer Bedeutung sind, aber für die spezifische Choleraimmunität fällt ihnen zweifellos nicht die Rolle zu, welche ihnen von GRUBER gegeben wurde.

Durch R. PFEIFFER und seine Mitarbeiter ist die zuletzt skizzierte Theorie widerlegt worden. PFEIFFER hatte in Gemeinschaft mit KOLLE[72] das Verhalten der spezifischen Agglutinine zuerst beim Typhus studiert und bestätigte dann zusammen mit dem letztgenannten Autor[73] und mit VAGEDES[77] deren Wirkungen im Reagenzglase für Cholera. Er zeigte, dass auch bei Verwendung ganz frischen Choleraserums der in vitro auftretende Prozess mit der echten typischen Bakteriolyse, wie sie im Tierkörper verläuft und sich in der von ihm angegebenen Weise leicht verfolgen lässt, nicht zu vergleichen ist. Die Agglutination ist nach seinen Versuchen vielmehr nur als ein Stadium vorübergehender Entwicklungshemmung aufzufassen, nach dessen Ueberwindung sich die Vibrionen in demselben Serum wieder völlig erholen und weiterentwickeln können. Auch wirkt jenes Serum, in welchem keine Agglutination mehr zu beobachten ist, trotzdem im Meerschweinchenperitoneum noch bakteriolytisch. Die Unhaltbarkeit der GRUBERschen Hypothese wurde dann noch dadurch bewiesen, dass SOBERNHEIM[101] bei stark verdünnten Choleraseris wohl noch bakteriolytische Fähigkeit im Tierkörper, aber keinerlei agglutinierende Wirkung im Reagenzglase fand.

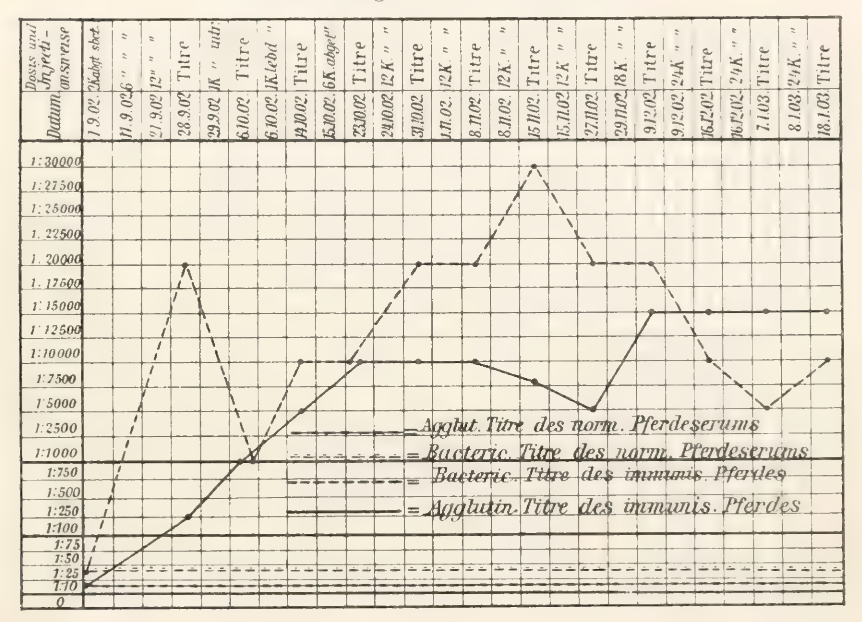
Dass agglutinierende und immunisierende Wirkung sich nicht unter allen Umständen decken, wurde auch durch neuere Versuche BORDETS[5] und vor allem durch die unter strenger Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse angestellten Untersuchungen von PFEIFFER & KOLLE dargetan. Nach diesen ist die spezifisch immunisierende Wirkung eines Choleraserums, wie sie in der prägnanten Weise in der Gestalt der PFEIFFERschen Reaktion zum Ausdruck gelangt, unabhängig von den spezifisch entwicklungshemmenden, nach GRUBER »agglutinierenden« Vorgängen in vitro. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass das Serum von Menschen, welche vor 5 Monaten mit Choleravibrionen subkutan vorbehandelt waren, auch auf völlig avirulente, also leicht agglutinable Cholerastämme nicht agglutinierend wirkte, während es selbst noch in einer Verdünnung von 1:200 deutliche bakteriolytische Kraft besaß.

Wir müssen also annehmen, dass die spezifischen Bakteriolysine R. PFEIFFERS und die Agglutinine GRUBER-DURHAMS voneinander verschiedene Stoffe sind, die nebeneinander im Choleraimmunserum vorkommen. Die Agglutinine können als Ausdruck einer Infektionsreaktion des Organismus aufgefasst werden und können im gewissem Sinne auch als Indikator der Immunität gelten. Die typische Bakteriolyse aber, wie sie oben beschrieben wurde, wird lediglich durch die spezifisch baktericiden Substanzen R. PFEIFFERS hervorgerufen.

Dass der Gehalt des Blutes aktiv immunisierter Tiere an Bakteriolysinen dem Gehalt an Agglutininen durchaus nicht immer parallel geht, davon kann man sich leicht überzeugen, wenn man Tiere auf verschiedene Art und Weise immunisiert. Agglutinierende Substanzen treten am schnellsten und in größter Menge auf bei intravenösen Injektionen abgetöteter Cholerakulturmasse, Bakteriolysine dagegen bei subkutaner oder intraperitonealer Vorbehandlung.

Tabelle I.

Immunisierungskurve eines Pferdes.



Auch aus der in Tabelle I gegebenen Immunisierungskurve eines Pferdes (Kolle[51]), welches zuerst mit abgetöteten, dann lebenden Cholerakulturen subkutan und später mit abgetöteten, dann lebenden Kulturen intravenös injiziert wurde, geht das deutlich hervor. Die Kurve des Agglutinationstiters geht hier derjenigen des bakteriolytischen Titers durchaus nicht parallel, sondern steigt rapide, sobald die intravenösen Injektionen beginnen, während der bakteriolytische Titer dann sinkt.

Auf die Art und Weise, wie hochwertig agglutinierende und hochwertig baktericide Sera in der praktischen Choleradiagnostik angewendet und wie dieselben zu diesem Behuf am zweckmäßigten konserviert werden, wird später eingegangen werden.

Hier wäre noch zu erwähnen, dass außer den Bakteriolysinen und Agglutininen noch eine dritte Art spezifischer Stoffe im Choleraimmunserum auftreten. R. Kraus[52a] fand, dass in keimfreien Filtraten alter Cholerabouillonkulturen, in denen die Bakterienleiber bereits zerfallen sind, oder in Verdünnungen von Zellsäften der Choleravibrionen, die bei einem Druck von 300 Atmosphären ausgepresst werden, bei Zusatz von Choleraserum eigentümliche Niederschläge entstehen. Diese Niederschläge

sind spezifischer Natur, d. h. sie lassen sich nur durch Cholerasera erzeugen, nicht aber durch normale Sera oder durch andersartige Immunsera. Die Stoffe, welche diese Ausfällungen erzeugen, hat man »Präzipitine« benannt. Sie sind von den Bakteriolysinen sicher verschieden. Bezüglich ihres Verhältnisses zu den Agglutininen gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Die einen halten sie für identisch mit den Agglutininen, die anderen sehen in ihnen von den letzteren durchaus verschiedenen Körper (vergl. die Kapitel »Agglutinine« und »spezifische Niederschläge« an anderen Stellen dieses Bandes).

Spezifische Bedeutung der Choleraimmunität.

Die Frage nach dem spezifischen Charakter der Choleraimmunität ist lange Zeit Gegenstand heftiger Streitfragen gewesen und hat infolgedessen auch eine weit über die bei Cholera vorliegenden besonderen Verhältnisse hinaus prinzipielle Bedeutung gewonnen.

Hueppe [36] hatte die Anschauung vertreten, dass die nach intraperitonealer Infektion des Meerschweinchens mit Choleravibrionen auftretenden Veränderungen keineswegs spezifische seien, sondern lediglich als Ausdruck peritonitischer Reizung aufzufassen wären, wie sie auch nach Injektion anderer, selbst harmloser saprophytischer Bakterien entständen. Des weiteren behauptete Klein [45], dass Meerschweinchen, denen man Typhus-, Coli- oder Prodigiosusbazillen in die Bauchhöhle brachte, unter denselben Erscheinungen eingingen, welche bisher für die Cholerainfektion als charakteristisch angesehen waren, und er glaubte sogar aus seinen weiteren Versuchen folgern zu dürfen, dass man mit jeder dieser Bakterienarten gegen die anderen wechselseitige Immunität erzeugen könnte. Auch Sobernheim [87] konnte sich von einer spezifischen Wirkung des Choleravibrio im Meerschweinchenperitoneum nicht überzeugen und nahm mit Hueppe und Klein an, dass die in den Cholerabakterienleibern enthaltenen Giftstoffe nicht spezifische wären, sondern einer Gruppe von Substanzen — vielleicht den Buchnerschen Proteïnen — zugehörten, welche sich im Reiche der Bakterien allgemein verbreitet vorfänden und gegenseitige Schutzwirkung zu äußern vermöchten (»Proteinimmunität«).

Diese Behauptungen, die im wesentlichen auch von C. Fränkel [15, 16] und anderen Autoren gestützt werden, sind durch umfangreiche und scharfsinnige Untersuchungen von Pfeiffer & Issaeff [70, 71] widerlegt worden. Diese stellten fest, dass in der That bis zu einem gewissen Zeitpunkte Meerschweinchen, die gegen Proteus, Typhusbazillen, Pyocyaneus oder gegen Bact. coli comm. aktiv immunisiert sind, gegen eine nachfolgende Infektion mit einer absolut tödlichen Dosis Choleravibrionen geschützt sind. Dieser Schutz erwies sich am deutlichsten ausgeprägt am 2. Tage nach der letzten Vorbehandlung, am 10. Tage war er nur noch schwach vorhanden und am 15. Tage gar nicht mehr nachweisbar. Er geht demnach parallel mit dem Ablauf der durch die Vorbehandlung mit den entzündungserregenden Bakterien gesetzten Peritonitis, ist am größten, solange diese Entzündung florid ist und verschwindet in demselben Maße, wie die Peritonitis sich zurückbildet. Wir dürfen daher die auf diesem Wege erzeugte Resistenz nicht zusammenwerfen mit der wahren Choleraimmunität, die wie jede andere Immunität zu ihrer Entstehung einer Reihe von Tagen bedarf, dann

aber, ganz unabhängig von im Peritoneum etwa vorhandenen irritativen Vorgängen, mehrere Monate lang sich erhält.«

Analog jener gesteigerten Resistenz, welche Pfeiffer von der echten Immunität scharf getrennt wissen will und welche naturgemäß wie gegen jede Infektion, so auch gegen eine solche mit Choleravibrionen wirksam ist, kann auch durch nichtbakterielle Stoffe, wie Issaeff zeigte, ein gewisser Impfschutz bei Tieren hervorgerufen werden. Schon Injektion von Nährbouillon, physiologischer Kochsalzlösung oder von normalem Harn genügt, um Tiere nach wenigen Tagen eine mehrfach tödliche Choleradosis vertragen zu lassen, Nukleïnsäure und Tuberkulin wirken beispielsweise in dieser Beziehung noch energischer.

Ein weiteres untrügliches Mittel, mit dessen Hilfe sich feststellen lässt, dass jenes Verhalten der mit fremden Bakterienarten vorbehandelten Meerschweinchen gegenüber der späteren Cholerainfektion nur als Zustand einer gesteigerten Resistenz aufzufassen ist, besitzen wir nach den Angaben Pfeiffers & Issaeffs in dem Nachweis ganz spezifischer Veränderungen des Blutes, welche nur bei wirklicher Immunität auftreten. Die spezifischen Eigenschaften des Immunserums lassen sich mit demselben auch auf andere Tiere übertragen, denen dann eine »passive« Immunität gegen dieselbe Bakterienart oder deren Giftstoffe verliehen wird. Unter Berücksichtigung der Thatsache, dass auch durch normales Blutserum aus den eben geschilderten Gründen Meerschweinchen ein vorübergehender, nicht spezifischer Impfschutz verliehen wird, bewiesen die Autoren, dass das Serum von Tieren, welche gegen Typhusbazillen, Proteus, Pyocyaneus und Bact. coli immunisiert waren, 8—15 Tage nach der letzten Schutzimpfung auf andere Tiere übertragen, selbst in großen Dosen keine gegen Cholerainfektion schützenden Eigenschaften hatte, sondern nur gegenüber der Infektion mit den zur Vorbehandlung verwandten Bakterien. Echtes Choleraimmunserum hingegen erzeugte selbst in wesentlich kleineren Dosen eine langdauernde passive Immunität.

Diese spezifische Bedeutung der Choleraimmunität ist eine so strenge, dass sie von Pfeiffer & Issaeff sogar zur Bestimmung einer großen Anzahl von Vibrionen, die dem Choleravibrio sehr nahestehen und zum Teil bis dahin sogar als jenem identisch angesehen werden, mit Erfolg verwandt werden konnte. Ueberall, wo echtes Choleraimmunserum Meerschweinchen gegen die 24 Stunden später vorgenommene intraperitoneale Infektion mit einer für Kontrolltiere absolut tödlichen Dosis der fraglichen Vibrionenart schützt, ist die echte Choleranatur des injizierten Vibrio erwiesen.

Auch dieser Lehre von der strengen Spezifität erstanden zahlreiche Gegner, unter denen namentlich C. Fränkel[15], Buchner[7], Bonhoff[1, 2], Gruber[25], Metschnikoff[57, 58], Sanarelli[83, 84], Rumpel[82], Grixoni[23] zu nennen sind. Aber ihre Einwände haben die Pfeifferschen Grundsätze nicht zu erschüttern vermocht. Andere Autoren dagegen bestätigten durch zahlreiche Arbeiten die heute wohl als durchaus feststehend zu betrachtenden Thatsachen. Kanthack & Wesbrook[41], Wesbrook[99], Dunbar[9], Voges[95, 96], Sobernheim[89] kamen zu denselben Ergebnissen und auch die Untersuchungen Klemperers[48a] sprechen im Sinne einer streng spezifischen Wirkung, wenn sie auch von dem Autor, der betreffs der Giftfrage seinen eigenen Standpunkt hat, anders gedeutet werden.

Auch von einem anderen Gesichtspunkte wurde das Bestehen einer »spezifischen« Immunität angegriffen. Gruber[24, 25], Hueppe[36a], Calmette[7a] u. a. wiesen auf die quantitativen Unterschiede hin, welche bei den Wirkungen des Immunserums zu beobachten sind. Wenn ein Choleraserum auch gegenüber Choleravibrionen am stärksten wirke, so könne doch seine Wirksamkeit auch auf andere Bakterienarten nicht geleugnet werden; von einer strengen Spezifität könne daher nicht die Rede sein. Auch diese Einwände sind durch R. Pfeiffer glänzend widerlegt worden, indem er wiederholt betonte, dass auch normale Sera hier bis zu einem gewissen Grade wirksam seien und dass man bei der Prüfung eines jeden Immunserums durch Kontrollversuche mit normalen Seris die nicht spezifische Wirkung derselben, welche bei Verwendung höherer Serumdosen mitunter recht beträchtlich sein könne, in Abzug zu bringen hätte.

Bezüglich der Frage, wann die die Choleraimmunität bedingenden spezifischen Schutzstoffe auftreten und wie lange Zeit nach ihrer Bildung sie noch nachweisbar sind, liegen ziemlich zahlreiche Untersuchungen vor. Den Ausgangspunkt bildeten Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen. Ist ein Meerschweinchen mit einer nicht tödlichen Dosis von Choleravibrionen subkutan oder intraperitoneal vorbehandelt und hat es diese Behandlung unter den Zeichen einer deutlichen Reaktion überwunden, so ist es gegen eine spätere intraperitoneale Einverleibung einer für Kontrolltiere absolut tödlichen Dosis geschützt. Dieser Zustand jedoch, der sich schon 24 Stunden nach der ersten Impfung entwickelt hat, kann nicht ohne weiteres mit der echten Immunität identifiziert werden, sondern ist lediglich der Ausdruck einer erhöhten Resistenz gegenüber der intraperitonealen Infektion. Wie die Untersuchungen von Pfeiffer & Issaeff[70, 71] gezeigt haben, tritt nämlich auch nach Einverleibung anderer, an sich indifferenter Mittel derselbe Zustand ein. Ferner besteht hierbei auch ein Schutz gegenüber anderen Bakterien, z. B. Bact. coli commune und Typhusbazillen. Der Unterschied zwischen Resistenz und Immunität ist dadurch bedingt, dass bei letzterer spezifische Bakteriolysine auftreten, die jederzeit nachgewiesen werden können.

Der Nachweis der Cholerabakteriolysine ist also von großer Bedeutung. Er wird am besten dadurch erbracht, dass das Blutserum der immunisierten Tiere nach der von Pfeiffer angegebenen Versuchsanordnung auf gesunde Tiere übertragen und in seiner Wirksamkeit gegenüber einer intraperitonealen Infektion der letzteren geprüft wird.

Aus den Untersuchungen Pfeiffers & Issaeffs wissen wir, dass die Schutzstoffe im Blute der Immuntiere nicht unmittelbar nach der Impfung derselben auftreten, sondern erst nach einiger Zeit nachweisbar werden. Das Blut eines Meerschweinchens, welches nur eine einmalige Injektion zum Zwecke der Immunisierung erhalten hat, unterscheidet sich nach 24 Stunden in seiner Wirkung im Pfeifferschen Versuch in keiner Weise von demjenigen normaler Tiere. Erst etwa nach 5 Tagen ist eine geringe Erhöhung des Titers nachweisbar, die dann allmählich sich noch steigert, nach Verlauf von 2 Wochen etwa ihren Höhepunkt erreicht und sich längere Zeit auf annähernd gleicher Höhe hält, um dann ganz allmählich wieder zu verschwinden.

Werden demselben Tiere weitere Injektionen mit steigenden Dosen gemacht, so erhöht sich demgemäß auch der Gehalt des Blutserums an Bakteriolysinen, und zwar derart, dass die Steigerung immer etwa

7 Tage nach der auf die Injektion folgenden Reaktion des Körpers am deutlichsten erkennbar wird. Bei systematischem Vorgehen kann, wie PFEIFFER[65] zeigte, die immunisierende Wirkung des Blutserums allmählich so hoch getrieben werden, dass schließlich schon Bruchteile eines Milligramms desselben genügen, um Meerschweinchen gegen 1 Oese (= 2 mg) hochvirulenter Choleraagarkultur zu schützen. In diesen Fällen ist dann die Immunität natürlich auch von viel längerer Dauer, sie erstreckt sich dann, je nach dem Grade der erzielten Wirkungen, auf etwa 1 Jahr oder noch länger.

Bei der Immunität, welche der Mensch durch das Ueberstehen einer Choleraerkrankung erwirbt, liegen die Verhältnisse nach den Beobachtungen R. PFEIFFERS[69a], welche dieser an sich selbst und an mehreren Insassen der Nietlebener Irrenanstalt anstellte, folgendermaßen: Die ersten Andeutungen der spezifischen Blutveränderung treten etwa 14 Tage bis 3 Wochen nach Beginn der Krankheit auf, sie erreichen ihren Höhepunkt in der 4.—5. Woche und nehmen dann schnell ab, so dass 2 bis 3 Monate später das Blut wieder normales Verhalten zeigt.

Ueber den Ort, an welchem im Körper die spezifischen Schutzstoffe gebildet werden, verdanken wir genauere Kenntnisse den Untersuchungen von PFEIFFER & MARX[74]. Nach diesen sind die blutbereitenden Organe als Bildungsstätten zu betrachten. Die genannten Autoren experimentierten an jungen kräftigen Kaninchen, bei denen schon nach einer einmaligen subkutanen Injektion abgetöteter Cholerakultur eine überraschend starke spezifische Blutveränderung eintritt, und fanden, als sie zu verschiedenen Zeiten die Extrakte der verschiedensten Körperorgane auf ihren Gehalt an Antikörpern untersuchten, dass während des raschen Ansteigens der Choleraimmunität in bestimmten Organen eine erheblich höhere Quantität von Bakteriolysinen nachweisbar ist, als im zirkulierenden Blute. In erster Linie standen hier die Milz und das Knochenmark, dann Lymphdrüsen und Lungen. Es stellte sich dann weiter das unerwartete Ergebnis heraus, dass in der Mehrzahl der Versuche schon im Laufe des 2. Tages nach der Präventivimpfung in der Milz deutlich nachweisbare Mengen von Choleraschutzstoffen vorhanden waren, auch wenn das Blutserum kaum eine Andeutung einer spezifischen Veränderung erkennen ließ.

Die Annahme, dass die Antikörper irgendwo anders gebildet und in den blutbereitenden Organen nur aufgespeichert würden, ähnlich etwa, wie das Glykogen in Leber und Muskeln thatsächlich abgelagert wird, kann nicht aufrechterhalten werden, da jener Ueberschuss von Antikörpern in der Milz nur in den ersten Tagen der Immunität, solange der Gehalt des Blutserums an diesen Substanzen im rapiden Ansteigen begriffen ist, gebildet wird, während später ein Ausgleich stattfindet. Zur Erklärung jener Befunde bleibt demnach nur die Anschauung, dass das in Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen nachweisbare Plus von Bakteriolysinen der Ausdruck einer sehr starken Produktion derselben ist, mit welcher die Abgabe an das Blut nicht Schritt zu halten vermag. Dieser Ueberschuss an Schutzstoffen in den genannten Organen wird allmählich geringer, wenn die Produktion ein langsameres Tempo einschlägt und ist später gar nicht mehr nachweisbar, wenn die Höhe der Immunität erreicht ist und keine neuen Bakteriolysine mehr gebildet werden.

Für die Annahme der METSCHNIKOFFschen Schule, dass die Leukocyten des Blutes und der entzündlichen Exsudate die Matrix oder

auch nur die Träger der Choleraschutzstoffe seien, haben PFEIFFER & MARX in ihren diesbezüglichen Versuchen keinerlei Anhaltspunkte finden können.

Verwendbarkeit der im Choleraimmunserum enthaltenen spezifischen Stoffe für die Diagnostik.

Die im Choleraimmunserum auftretenden spezifischen Stoffe lassen sich mit großem Vorteil in der bakteriologischen Choleradiagnostik verwerten und haben sich namentlich für die Differentialdiagnose gegenüber choleraähnlichen Vibrionen, die sich durch morphologische und kulturelle Merkmale vom echten KOCHschen Vibrio cholerae asiaticae mitunter kaum unterscheiden, als untrügliche Differenzierungsmerkmale erwiesen. Für die

Bakteriolysine

hat R. PFEIFFER die Brauchbarkeit zu differentialdiagnostischen Zwecken erwiesen. Er zeigte, dass auch hierfür die beste Versuchsanordnung diejenige ist, welche heute unter dem Namen des »PFEIFFERschen Versuches« allgemein bekannt ist, und dass dann, wenn eine verdächtige Vibrionenkultur durch ein spezifisches Choleraserum innerhalb von 20 bis 30 Minuten im Meerschweinchenperitoneum zur Auflösung gebracht wird, die Choleranatur jener Kultur zweifellos erwiesen sei. Vorbedingung für eine beweiskräftige diagnostische Verwendung des PFEIFFERschen Versuches ist, dass die zu prüfende Vibrionenkultur für Meerschweinchen mindestens in einer Dosis von $^1/_3$ Oese pathogen ist. Wenn dies auch bei der bei weitem größten Mehrzahl der frisch aus dem Darminhalt des Menschen gezüchteten Cholerakulturen der Fall sein wird, so kommen doch, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, auch unter ihnen häufiger, als man bisher annahm, Stämme vor, welche diese Bedingungen nicht erfüllen. In diesen Fällen wird, wie wir sehen werden, die Agglutinationsreaktion für die Diagnostik mehr leisten.

Zahlreiche Forscher, u. a. DUNBAR, WASSERMANN, KOLLE, GRUBER, DURHAM, MARX, ISSAEFF, haben später diese Behauptungen bestätigt und der »PFEIFFERsche Versuch« ist heute eines der wichtigsten Kriterien in der bakteriologischen Choleradiagnostik. Neuerdings wurde die absolute Sicherheit der spezifischen Chlorerabakteriolyse für die Diagnostik auch in umfangreichen Untersuchungen im Institut für Infektionskrankheiten festgestellt. Bei diesen wurden von KOLLE, LENTZ, OTTO und dem Verfasser[52] über 100 verschiedene Vibrionenkulturen, die zum weitaus größten Teil von Prof. GOTSCHLICH in Alexandrien gelegentlich der letzten ägyptischen Epidemie aus den Dejekten Cholerakranker oder -verdächtiger, bezw. von Personen aus der Umgebung Cholerakranker gezüchtet waren, systematisch allen in Betracht kommenden Untersuchungsmethoden unterworfen. Bezüglich des PFEIFFERschen Versuches ergab sich, dass alle diejenigen Immunsera, welche mit echten Cholerastämmen hergestellt waren, spezifisch bakteriolytisch wirkten auf alle Kulturen, die mit Hilfe der anderen Untersuchungsmethoden (namentlich durch die sogleich zu erwähnende Agglutinationsreaktion) als echte Cholerakulturen erkannt waren. Gegenüber zahlreichen Stämmen choleraähnlicher Vibrionen trat durch Cholerasera keine Bakteriolyse ein, hier wirkten nur diejenigen Immunsera, welche mit den betreffenden choleraähnlichen Kulturen selbst, oder mit diesen identischen Stämmen ge-

wonnen waren. — Andererseits fiel auch das PFEIFFERsche Phänomen stets negativ aus, wenn echte Cholerastämme mit solchen Immunseris, die durch Immunisierung von Tieren mit choleraähnlichen Vibrionen gewonnen waren, in der Peritonealhöhle des Meerschweinchens zusammengebracht wurden.

Unerlässlich sind naturgemäß für die Beweiskraft der Cholerabakteriolyse zu diagnostischen Zwecken Kontrollversuche mit normalem Serum derselben Tierart und ferner Kontrollversuche, die darüber Sicherheit geben, dass das verwendete Immunserum in denselben Verdünnungen gegenüber einer bekannten Cholerakultur wirksam ist.

Ueber die Herstellung bakteriolytischer Cholerasera ist bereits gesprochen worden. Es sei hier nur noch erwähnt, dass für die Differentialdiagnostik nur hochwertige Sera zu verwenden sind, die mindestens einen Titer von 1:1000 haben müssen, d. h. von denen 0,001 g, in 1 ccm Bouillon verteilt, genügt, um 1 Normalöse (= 2 mg) 18stündiger Agarkultur zur Auflösung zu bringen.

Zur Gewinnung bakteriolytischer Cholerasera eignen sich in erster Linie Kaninchen, weil deren normales Serum nur sehr geringe bakteriolytische Wirkung gegenüber Choleravibrionen besitzt. Pferdeserum, Eselserum und Ziegenserum hat dagegen auch in normalem Zustande einen höheren baktericiden Titer und sind deshalb diese Tierarten weniger empfehlenswert.

Die für diagnostische Zwecke zu verwendenden bakteriolytischen Cholerasera werden nach KOLLES[51] Erfahrungen zweckmäßig in getrocknetem Zustande, in kleinen abgewogenen Mengen in dunklen Glasröhrchen eingeschmolzen, aufbewahrt. Bei vorsichtiger Trocknung, die in einem für diesen Zweck besonders konstruierten Apparate bei 37° C in einem Strom außerordentlich stark verdünnter Luft geschieht, verlieren diese Sera nicht im geringsten an Wertigkeit. Das Trockenserum löst sich in der 10fachen Menge abgekochten Wassers leicht ohne Erwärmung und man hat auf diese Weise jederzeit ein frisches hochwertiges Immunserum zur Verfügung.

Ueber die Methodik des PFEIFFERschen Versuches, wie sie zur Identifizierung verdächtiger Kulturen anzuwenden ist, giebt die an anderer Stelle dieses Handbuches (Bd. III, S. 42—47) abgedruckte amtliche »Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle« von R. KOCH, M. KIRCHNER & W. KOLLE näheren Aufschluss.

Agglutinine.

Den spezifischen Agglutininen des Choleraserums kommt für die Diagnostik eine ganz besonders große Bedeutung zu. Darauf hatten schon ihre Entdecker, GRUBER & DURHAM[27], hingewiesen und fast gleichzeitig wurde ihre Brauchbarkeit zur Differentialdiagnose von Vibrionenkulturen von PFEIFFER & KOLLE[73] empfohlen, die im Jahre 1895 eine große Anzahl aus der Epidemie von 1892—1894 stammender Cholerakulturen daraufhin untersuchten. Neuerdings haben auch die schon erwähnten Untersuchungen von KOLLE, GOTSCHLICH u. s. w.[52] in unzweideutiger Weise gezeigt, ein wie sicheres und schnell arbeitendes Differenzierungsverfahren wir in ihrer Benutzung haben. Es ergab sich, dass auch hier alle echten Cholerakulturen durch sämtliche mit echten Stämmen gewonnene Immunsera agglutiniert wurden, während Stämme choleraähnlicher Vibrionen nicht in höherem Grade beeinflusst wurden.

wie durch normales Serum derselben Tierart, und dass ferner Kulturen anderer Vibrionenarten nur durch ihnen homologe Sera, niemals aber durch echte Choleraimmunsera in höheren Verdünnungen zusammengeballt wurden.

Gruppenreaktionen wurden bei diesen umfangreichen Untersuchungen niemals beobachtet.

Agglutinierende Sera, die einwandsfreie diagnostische Resultate über die Natur einer verdächtigen Vibrionenkultur ergeben sollen, sollten mindestens einen Titer von 1:1000 haben, d. h. in 1 ccm einer 1000fachen, mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Verdünnung muss eine Normalöse 18stündiger Choleraagarkultur spätestens nach 1stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° makroskopisch deutlich nachweisbare Häufchenbildung erkennen lassen.

Durch Kontrollversuche muss bewiesen werden, dass weder die als Verdünnungsflüssigkeit benutzte physiologische Kochsalzlösung, noch normales Serum derselben Tierart, von welcher das Immunserum gewonnen wurde, in stärkeren Verdünnungen auf die zu prüfende Kultur agglutinierend wirkt und ferner, dass das verwendete spezifische Serum einer bekannten Cholerakultur gegenüber wirksam ist.

Dass agglutinierende Cholerasera am zweckmäßigsten durch intravenöse Vorbehandlung der Tiere mit abgetöteten Choleraagarkulturmassen gewonnen werden, wurde bereits erwähnt. Als serumliefernde Tiere werden am besten Kaninchen oder Esel gewählt, weil das Normalserum dieser Tierarten weniger agglutinierende Eigenschaften besitzt, als beispielsweise dasjenige von Ziegen oder Pferden.

Die Agglutinationsreaktion versagt auch bei der Prüfung wenig virulenter Stämme nicht, und darin liegt ein Vorteil gegenüber dem Pfeifferschen Versuch, der hier unter Umständen nicht beweiskräftig erscheinen kann.

Auch agglutinierende Cholerasera lassen sich, ebenso wie die bakteriolytischen, nach der oben beschriebenen Methode trocknen, ohne dass die Agglutinine durch diesen Prozess beeinflusst werden.

Ueber die nähere Ausführung der Agglutinationsreaktion sind ausführliche Vorschriften ebenfalls in der genannten »Anleitung« (Bd. III S. 42—47) vorhanden. — Die spezifischen

Präzipitine

des Choleraserums eignen sich zu differentialdiagnostischen Zwecken weniger als die Bakteriolysine und die Agglutinine. — Auch die

Antihämolysine

welche im Blute choleraimmunisierter Tiere entstehen, kommen differentialdiagnostisch nicht in Betracht, nachdem Meinicke[103] bewiesen hat, dass die Hämolysinbildung kein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal für Choleravibrionen und choleraähnliche Vibrionen bietet. Zudem bilden die Choleravibrionen überhaupt nicht Lysine, welche im Reagenzglasversuch zu benutzen wären. Zur Differenzierung derjenigen Hämolysine jedoch, welche choleraähnliche Vibrionen bilden, sind die Vibrio-Antihämolysine wahrscheinlich auch verwendbar.

Schutzimpfung des Menschen.

Ferran hatte, wie bereits in der geschichtlichen Einleitung erwähnt wurde, im Jahre 1884 gelegentlich der großen Choleraepidemie in Spanien Menschen in ziemlich großem Umfange gegen Cholera geimpft. Durch die Untersuchungen von van Ermenghem, Nicati und Rietsch, welche die Ferransche Behandlungsmethode kritisch nachprüften, wissen wir, dass jener weder mit Reinkulturen arbeitete, noch auch die Dosierung seines Impfstoffes regeln konnte. Diese roh empirischen Schutzimpfungen ergaben deutliche Misserfolge.

Trotzdem war Haffkine auf Grund von Immunisierungsversuchen an Meerschweinchen zu der Ueberzeugung gekommen, dass eine Bekämpfung der Cholera in ihrem endemischen Gebiete in Indien durch eine aktive Immunisierung des Menschen mit Erfolg durchführbar sei. Haffkine führte seine Schutzimpfungen im größten Maßstabe aus. Ueber 40000 Menschen waren bis zum Jahre 1895 bereits in Indien nach seinem Verfahren der Schutzimpfung unterzogen worden. Nicht nur in Indien selbst, sondern namentlich außerhalb dieses Landes war man gegenüber den Erfolgen jener Behandlung äußerst skeptisch. Einwandsfreie Kriterien für deren Beurteilung lagen kaum vor, da die Statistiken an und für sich wenig beweisen und das Zutrauen zu den oft schwer kontrollierbaren Zahlenbelegen ein wohl nicht ohne Grund geringes war. Erst durch die Untersuchungen von Kolle wurde dem Schutzimpfungsverfahren gegen Cholera die wissenschaftliche Grundlage gegeben, die aufgebaut wurde auf den sicheren Fundamenten, welche die Arbeiten von R. Pfeiffer, Brieger, Kitasato und Wassermann geliefert hatten.

Haffkine[32–34] verwandte, dem bekannten Pasteurschen Immunisierungsschema folgend, das sich bei Milzbrand, Hundswut u. s. w. bewährt hatte, zwei verschiedene Vaccins, ein schwächeres, Vaccin I, und ein stärkeres, Vaccin II. Das erstere enthielt eine Kultur, die durch Züchtung bei 39° C und durch fortdauernde Uebertragungen auf künstlichen Nährböden an Virulenz verloren hatte (weak virus), während das letztere aus einer Kultur bestand, die durch eine große Reihe von Tierpassagen zu einer hohen Virulenz gebracht und auf dieselbe Art auf dieser Höhe der Virulenz erhalten wurde (virus fixe). Er injizierte zunächst Erwachsenen den 10., Kindern den 20. und Säuglingen den 100. Teil einer mit abgekochtem Wasser abgeschwemmten schwach virulenten Kultur subkutan und nach 5 Tagen dieselbe Menge der virulenten Kultur, da er der Virulenz für das Gelingen der immunisierenden Wirkung große Bedeutung beilegte. Später wurden die Dosen verschiedentlich geändert, als größte Dosen wurden Mengen von $^1/_6$—$^1/_4$ Kultur benutzt.

Die nach den Injektionen auftretenden Beschwerden waren meist nicht sehr erheblich. Meist ließ sich nur eine Steigerung der Körperwärme um 1—2° C beobachten, die einige Stunden nach der Impfung auftrat und nach Verlauf von 24 Stunden wieder völlig wich. Die Haut an der Injektionsstelle, für die von Haffkine der Rumpf gewählt wurde, war schmerzhaft und geschwollen, oft leicht gerötet. Abszedierungen traten fast nie auf, ebensowenig stärkere Drüsenschwellungen. Bedeutendere Störungen des Allgemeinbefindens kamen nur selten vor, eine dauernde Schädigung der Geimpften ließ sich niemals nachweisen. Trotzdem waren die Impfungen mit sehr großen Schwierigkeiten ver-

knüpft, die ihren Hauptgrund in den religiösen, sozialen und örtlichen Verhältnissen des Landes hatten. Nur 1/3 der 40000 Inokulierten unterzog sich der zweiten Impfung.

Eine genaue umfassende und beweiskräftige Statistik der Behandlungsmethode lässt sich unter solchen Umständen naturgemäß nicht erwarten, zumal auch die spätere Infektionsgelegenheit je nach den Wohnorten der Geimpften und nach der Zeit und der Intensität, in welcher die Cholera dort auftrat, äußerst verschieden war. Dennoch besitzen wir zur Beurteilung der Schutzimpfungswirkung eine Anzahl von genaueren Angaben aus kleineren Epidemieen, die die Bewohner einzelner Ortschaften, Insassen von Gefängnissen, oder einzelne Truppenteile betreffen, Fälle, in denen die betreffenden Menschen annähernd gleichmäßig der Infektion ausgesetzt waren, und die immerhin statistischen Wert besitzen. Die Tabellen II—VI bringen einige derartige Statistiken, welche, ohne einer näheren Erläuterung zu bedürfen, zeigen, dass der Choleraschutzimpfung zweifellos eine prophylaktische Bedeutung zukommt.

Von besonderem Interesse ist Tabelle VI, die über Impferfolge berichtet bei einzelnen Epidemieen, in denen die Zeit zwischen Ausführung der Schutzimpfung und Ausbruch der Cholera sehr verschieden war. Abgesehen von der leichten Epidemie in Dinapore, die kurze Zeit nach der Vornahme der Schutzimpfungen ausbrach und in welcher unter den Geimpften kein Krankheitsfall auftrat, beweist der Verlauf der Cholera in Cawnpore, dass nach 3 Monaten noch ein vollkommener Impfschutz besteht. Anders verhalten sich die Morbiditäts- und Mortalitätsziffern bei der Epidemie des East Lancashire-Regiments in Lucknow. Hier

Tabelle II.

Schutzimpfungen in einem Stadtteil Kalkuttas 1894.

	Erkrankungen	Todesfälle
340 Nichtgeimpfte	45 = 13,43 %	39 = 11,64 %
181 Geimpfte	4 = 2,21 %	4 = 2,21 %

(Entnommen aus Kolle, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 219.)

Tabelle III.

Schutzimpfungen während einer Epidemie in The Gya Jail.

	Zahl	Erkrankungen	Todesfälle
Die auf die 1. Impfung folgenden 5 Tage	210 Nichtgeimpfte	7 = 3,33 %	5 = 2,38 %
	212 Geimpfte	5 = 2,36 %	4 = 1,89 %
Die auf die 2. Impfung folgenden 5 Tage	197 Nichtgeimpfte	9 = 4,57 %	4 = 2,03 %
	206 Geimpfte	3 = 1,46 %	1 = 0,48 %
Die dann folg. 4 Tage bis zum Schluss d. Epidemie	192 Nichtgeimpfte	3 = 1,56 %	1 = 0,52 %
	201 Geimpfte	0 = 0 %	0 = 0 %
Gesamtstatistik	202 Nichtgeimpfte	20 = 9,90 %	10 = 4,95 %
	207 Geimpfte	8 = 3,86 %	5 = 2,41 %

(Entnommen aus Kolle, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 220.)

Tabelle IV.

Schutzimpfungen während einer Epidemie in Tea Gardens. Kalain P.O.

		Zahl	Erkrankungen		Todesfälle	
Geimpfte	In der ganzen Plantage	681	2 (nur 1 mal geimpft)	= 0,29 %	1	= 0,15 %
	In den durchseuchten Bezirken	97		= 2,06 %		= 1,03 %
	In d. durchseuchten Wohnungen	19		= 10,53 %		= 5,26 %
Nicht-geimpfte	In der ganzen Plantage	1375	22	= 1,6 %	10	= 0,75 %
	In den durchseuchten Bezirken	105		= 20,95 %		= 9,52 %
	In d. durchseuchten Wohnungen	48		= 45,83 %		= 23,83 %

(Entnommen aus Kolle, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 220.)

Tabelle V.

Schutzimpfungen während einer Epidemie in Cachar.

Anfang Februar bis Ende März 1895.

Plantage	Ungeimpft			Geimpft		
	Zahl	Erkrankungen	Todesfälle	Zahl	Erkrankungen	Todesfälle
Kalain	1609	29	11	607	2	1
Karkuri	147	9	5	377	0	0
	1756	38	16	984	2	1
Vom 16. April bis 28. Mai 1895.						
Kalain	1105	4	3	1140	0	0
Karkuri	190	3	1	420	1?	1?
Degubber	225	2	0	392	0	0
	1520	9	4	1952	1?	1?

Nach Powell, Ind. med. Gaz., vol. 30; entn. aus Marx, Bibl. v. Coler, Bd. 11.)

Tabelle VI.

Schutzimpfungen bei britischen Truppen 1894 und 1895.

Truppenteil bew. Garnison	Art der Schutzimpfung	Zeit zwischen der Schutzimpfung und dem Ausbruch der Cholera	Nichtgeimpfte Zahl	Nichtgeimpfte Erkrankungen	Nichtgeimpfte Todesfälle	Geimpfte Zahl	Geimpfte Erkrankungen	Geimpfte Todesfälle
II. Bataillon Manchester Reg. Dinapore	1. Vaccin	2—6 Tage	729	6 = 0,82 %	3 = 0,41 %	193	0	0
Garnison Cawnpore	1. Vaccin, 2. Vaccin kleine Dosen	3 Monate	797	19 = 2,38 %	13 = 1,63 %	75	0	0
East Lancashire Reg. Lucknow	1. Vaccin, 2. Vaccin kleine Dosen	14—15 Mon.	640	120 = 18.75 %	79 = 12,37 %	133	18 = 13,53 %	13 = 9,77 %

(Nach Haffkine, Brit. med. Journ., 1895; entn. aus Marx, Bibl. v. Coler, Bd. 11.)

Tabelle VII.

	Nichtgeimpfte		Geimpfte	
	Erkrankungen	Todesfälle	Erkrankungen	Todesfälle
Assam-Burmah-Bahn	33	29	4	4
Durbhanga-Gefängnis	11	11	5	3
Gaya-Gefängnis	20	10	8	5
Assam	154	60	15	4
East Lanc. Regim. Lucknow	120	79	18	13

(Nach Haffkine, Brit. med. Journ., 1899, vol. 2, p. 11.)

Tabelle VIII.

Ort	Nichtgeimpfte			Geimpfte		
	Zahl	Erkrankungsfälle	Todesfälle	Zahl	Erkrankungsfälle	Todesfälle
Karkuri	182	8	8	412	3	3
Kalain	1033	11	8	1630	5	5
Kalaincherra	616	8	2	191	0	0
Degubber	300	9	6	436	5	1
Duna	61	15	11	59	5	1
River	43	1	1	213	1	1
Summa	2235	52	36	2941	19	11

(Nach Powell, Journ. of trop. med., vol. 2, Nr. 17.)

erweist sich der Impfschutz nach 14—15 Monaten als ein geringerer. Haffkine selbst führt dieses nicht sehr günstige Resultat auf die geringen Reaktionen zurück, welche die Mannschaften nach der Impfung zeigten, doch scheint der geringe Erfolg wohl in erster Linie dadurch begründet, dass die Schutzwirkung gegen Cholera nur eine begrenzte Zeit nach der Inokulation anhält und nach 15 Monaten nahezu wieder erloschen ist. Um diese Zeit sind, wie die Untersuchungen von Kolle an dem Serum der Geimpften zeigen, die spezifischen Stoffe aus dem Serum fast ganz verschwunden.

Dasselbe geht auch aus anderen Beobachtungen hervor, die Haffkine[34] in Kalkutta machen konnte. Während einer dortigen Epidemie kamen nach Vornahme der Impfungen in der Gemeinde unter den Nichtgeimpften neue Erkrankungsfälle vor am 1., 2., 3., 4., 5., 6., 9., 12., 15., 17. Tage u. s. w., während unter den einer Schutzimpfung Unterworfenen am 2., 3., 4., 219., 421., 459. u. s. w. Tage neue Erkrankungen sich zeigten. Es geht daraus hervor, dass vom 5.—219. Tage nach der Impfung die Inokulierten für die Infektion, der sie in gleichem Maße wie die übrige Bevölkerung ausgesetzt waren, unempfänglich waren.

Wenn der Impfschutz versagt, wird der Krankheitsprozess bei den Schutzgeimpften in keiner Weise beeinflusst. Tabelle VII z. B. zeigt, dass die Sterblichkeit unter den Geimpften und den Nichtgeimpften in diesem Falle annähernd die gleiche ist.

Den Schutzimpfungen kommt demnach zweifellos eine prophylaktische Bedeutung zu. Auch von anderer Seite ist dies verschiedentlich be-

stätigt worden, beispielsweise von HAAN[29], der angiebt, dass sich die Erkrankungsfälle unter den Geimpften zu denen unter den Nichtgeimpften wie 1 : 17 und 1 : 19 verhielten.

Sehr instruktiv ist auch eine Tabelle, die POWELL[81] giebt (Tabelle VIII). In einer anderen Zusammenstellung desselben Autors*), die sich auf die bis zum Jahre 1899 in bestimmten Bezirken Indiens ausgeführten Impfungen bezieht, werden folgende Erfolge verzeichnet: Unter 6549 Nichtgeimpften kamen 198 Erkrankungs- und 124 Todesfälle vor, unter 5778 Geimpften dagegen nur 27 Krankheitsfälle mit 14 Sterbefällen.

Was nun die wissenschaftliche Bedeutung der bisher erwähnten Schutzimpfungsmethoden anbetrifft, so werde weder von FERRAN, noch von HAFFKINE der Nachweis von spezifischen Schutzstoffen im Blute erbracht. Der erste, welcher in dieser Beziehung die Wirkungen von Schutzimpfungen zu kontrollieren versuchte, war G. KLEMPERER[47, 48]. Indessen ist den Untersuchungsergebnissen dieses Autors keine Bedeutung beizumessen, da damals weder die spezifisch-baktericiden Cholera-antikörper, noch auch die später durch ISSAEFF aufgedeckten Wirkungen der normalen Sera bekannt waren und aus diesem Grunde die Resultate falsch gedeutet wurden. KLEMPERER injizierte zu früh nach der Seruminjektion den Infektionsstoff und beherrschte die Dosierung nicht genügend.

In exakter Weise wissenschaftlich begründet wurde, wie bereits erwähnt, die HAFFKINEsche Schutzimpfungsmethode erst durch KOLLE[49]. Dieser Autor ging von der Thatsache aus, dass der erreichte Immunitätsgrad, d. h. die Höhe des baktericiden Titers des Serums aktiv immunisierter Tiere ebensohoch ist, wenn dieselben mit abgetöteten, wie wenn sie mit lebenden Kulturen vorbehandelt wurden oder nachdem sie die Krankheit in natürlicher Form überstanden haben. Er suchte eine wirksame Schutzimpfung des Menschen durch Anwendung abgetöteten Impfstoffes zu erzielen.

Er prüfte die baktericide Wirkung des Serums von 15 Personen vor und nach der Impfung mit abgetöteten Kulturen im Tierversuch genau nach den PFEIFFERschen Prinzipien und stellte fest, dass sich durch einmalige subkutane Injektion abgetöteter Cholera-Agarkultur beim Menschen ein sehr hoher Immunitätsgrad erzielen lässt, wobei als Maßstab der baktericide Titer dient. Die dazu notwendige Kulturmenge ist sehr gering, 2 mg Agarkulturmasse, die in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und bei 58° C 1 Stunde lang abgetötet wird, genügt. Ein Zusatz von 0,5 % Phenol erwies sich für die Konservierung des Impfstoffes empfehlenswert, eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit findet dadurch nicht statt. Was die Erscheinungen anbetrifft, welche die auf diese Weise Geimpften boten, so stellte sich wenige Stunden nach der Einspritzung an der Injektionsstelle ein mehr oder weniger stark empfindliches endzündliches Oedem ein; auch treten Fieber und Kopfschmerzen auf, ohne dass jedoch diese Symptome ein bedrohlicheres Bild darboten. Nach 1—2 Tagen waren sämtliche Reaktionen abgelaufen.

Durch Prüfung des Blutserums der Geimpften konnte KOLLE feststellen, dass schon nach 4 Tagen Immunstoffe nachweisbar waren, am

*) Aus Annual report of the Sanitary Commissioner with the Governement of India, 1899.

10. Tage hatte das Serum die Höhe seiner Wirksamkeit erreicht. Während vor der Behandlung der bactericide Titer des Serums der Geimpften im Durchschnitt 0,2 betrug, genügte 10 Tage nach der Injektion noch die Menge von 0,003 ccm Serum, um 1 Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Infektion mit 1 Oese virulenter Cholerakultur zu schützen. Es erhält also das Blutserum der Inokulierten Schutzwerte, wie sie selbst dasjenige von Cholera-Rekonvaleszenten nicht immer aufzuweisen vermag.

Die Immunität, welche durch diese Schutzimpfung erzeugt wird, ist eine langdauernde: noch nach 1 Jahr konnte Kolle einen Bestand an bactericiden Kräften des Serums bei den von ihm behandelten Personen feststellen. Allerdings beginnt um diese Zeit der Gehalt des Serums an spezifischen Stoffen abzunehmen.

Tabelle IX.

Schutzimpfungen im japan. Reg. Bez. Hiogo. 1902.

Städte u. Kreise	Ungeimpfte			Geimpfte		
	Zahl	Erkrankungsfälle	Todesfälle	Zahl	Erkrankungsfälle	Todesfälle
Stadt Koobe	244081	753	559	14959	20	6
» Himeji	28695	15	15	2596	0	0
Kreis Kawabe	66205	88	61	8142	7	5
» Muko	80775	62	48	2440	0	0
» Akaski	60126	52	45	9300	3	2
» Kako	54895	10	5	2730	1	0
» Innami	49952	8	6	657	0	0
» Shikama	90588	48	35	3100	2	2
» Ibo	86033	1	1	9590	3	1
» Higami	74472	1	1	3173	0	0
» Tsuna	99463	49	41	19578	11	4
Summa	825287	1152 =0,13 %	863 =0,10 %	77907	47 =0,06 %	20 =0,02 %

Ueber Schutzimpfungen im Großen nach Kolles Verfahren liegt bisher erst eine Statistik vor. Es handelt sich um die Immunisierungen, die während der im Jahre 1902 herrschenden Choleraepidemie im japanischen Regierungsbezirk Hiogo ausgeführt wurden. Die von Murata [102] berichteten Erfolge sind in Tabelle IX wiedergegeben. Anfangs wurden von einer, 1 Oese = 2 mg abgetöteter Agarkulturmasse pro Kubikcentimeter enthaltenden Aufschwemmung 1 ccm injiziert, später 2 ccm. Alle Erkrankungen, die bei Geimpften auftraten, fielen in die Zeit, in welcher die geringere Dosis verabreicht wurde, bei Anwendung der größeren Dosis kamen unter den Geimpften keine Erkrankungen vor. Besonders erwähnt wird hier, dass die Erkrankungen unter den Geimpften wesentlich leichter verliefen, als bei den Nichtgeimpften; die Mortalität stellte sich unter der ersteren auf 42,5 %, unter der letzteren auf 75 %. Als namentlich beweiskräftig für die Wirkung der Schutzimpfungen führt Murata folgende Beobachtungen auf: 1. In den beiden Ortschaften Akao und Sagoshi, die dem in hohem Grade durchseuchten Regierungsbezirke Okayama naheliegen, wurden sämtliche Bewohner geimpft. Trotzdem sehr rege Verkehrsbeziehungen zwischen jenen beiden Gebieten bestanden, kamen unter den Geimpften keinerlei Er-

krankungen vor. — 2. In der Filiale des Formosa-Kamphormonopolamtes wurden 156 Personen geimpft, 3 nicht. Von den ersteren erkrankte niemand, unter den letzteren kam ein tödlich endender Cholerafall vor. — 3. In einem beschränkten Lokale der Stadt Sumuto unterzogen sich von 100 Bewohnern 99 der Impfung und blieben gesund, der einzige Nichtgeimpfte erkrankte. — 4. In einer Beamtenfamilie, die mit Ausnahme der Frau geimpft war, erkrankte nur die letztere. — Ueber die Reaktion wird folgendes mitgeteilt: Die Körpertemperatur ging nur selten über 38° C hinaus, die Steigerung derselben dauerte nicht länger als 24 Stunden. Frostgefühl wurde nur selten geklagt. 5—6 Stunden nach der Injektion machten sich an der Impfstelle spontane Schmerzen oder auch nur Druckschmerzen bemerkbar. Lokale Anschwellungen und Rötungen waren meist nur in unbedeutendem Maße vorhanden: wo sie vorkamen, verschwanden sie spätestens in 3 Tagen. Nach der Impfung nahm die Urinmenge meist für 12—16 Stunden zu. In ca. 10 % der Fälle traten am Tage nach der Impfung 1—2malige Diarrhöen auf. Sonst wurde nur über Unwohlsein, Kopfschmerz und allgemeine Mattigkeit, von Frauen auch über Uebelkeit und Erbrechen geklagt.

Wie den meisten derartigen statistischen Angaben, haftet auch diesen Mitteilungen der Mangel an, dass im allgemeinen keine sicheren Anhaltspunkte dafür geboten werden, ob die Impfungen gleichmäßig unter allen Ständen durchgeführt wurden und ob die Geimpften der Infektion in demselben Maße ausgesetzt waren, wie die Nichtgeimpften.

Was die Bedeutung der Choleraschutzimpfungen in der Praxis anbelangt, so kommt für Deutschland, ja sogar für Europa, die Impfung größerer Menschenmassen oder sogar eine obligatorische Immunisierung, wie sie sich für Indien eignen mag, nicht in Betracht. Wir besitzen genügend wirksame von R. Koch empfohlene Maßnahmen allgemein-prophylaktischer Art, die zur Eindämmung der Cholera, wenn sie in Europa eingeschleppt wird, genügen und sich auch gelegentlich der letzten Epidemieen hinreichend bewährt haben. Immerhin aber könnten in Kriegszeiten Situationen entstehen, in welchen die Schutzimpfung unschätzbare Dienste leisten könnte. Auch käme eine Immunisierung von Aerzten und Wärterpersonal während größerer Epidemieen vielleicht in Frage.

In allen diesen Fällen wäre der von Kolle erprobten Impfung mit abgetöteten Kulturmassen vor der Haffkineschen Methode der Vorzug zu geben, weil diese nur eine einmalige Behandlung erfordert und in Bezug auf die Reaktionserscheinungen, sowie besonders auf die Höhe und die Dauer der erreichten Immunität der Haffkineschen Schutzimpfung in keiner Beziehung nachsteht. Denn noch nach einem Jahre nach der Impfung konnte K. die baktericiden Stoffe nachweisen[51a].

Als ein weiterer Vorteil der Kolleschen Methode käme hinzu, dass sich hier der Impfstoff leichter an einer Zentralstelle herstellen und von dort ohne jede Gefahr versenden lässt. Durch die Untersuchungen von Pfeiffer & Marx[75] wissen wir, dass derartige abgetötete Kulturaufschwemmungen durch einen Zusatz von 0,5 % Phenol auf die Dauer von mindestens 4—10 Wochen konserviert werden können und dass auch die Einwirkung hoher Temperaturen, bis 37°, ihren Wert nicht beeinträchtigt.

Serumtherapie bei Cholera.

Das Blutserum choleraimmunisierter Menschen und Tiere hat, wie oben dargelegt wurde, zwar spezifisch bakteriolytische, aber keine

antitoxischen Eigenschaften. Schon aus dieser Thatsache, die R. Pfeiffer unwiderleglich festgestellt hat, geht hervor, dass selbst hochwertiges Choleraserum, welches in minimalen Mengen Tiere gegen eine gleichzeitige oder spätere Infektion mit Choleravibrionen schützt, auch in großen Mengen nicht imstande sein wird, Menschen oder Tiere, bei denen schon ausgesprochene Choleraerscheinungen aufgetreten sind, vor dem Tode zu retten.

Wenn man Meerschweinchen 1/2 Stunde nach der intraperitonealen Infektion mit 1 Oese virulenter Cholerakultur hochwertiges Choleraserum einspritzt, so gelingt zwar noch eine rasche und vollständige Auflösung der Vibrionen und das Tier kann die auftretenden Vergiftungserscheinungen überleben. 1 1/2 Stunde nach der Infektion gegeben, vermögen dagegen auch größere Serumgaben das Tier nicht zu retten. Die Vibrionen werden zwar auch hier innerhalb 50 Minuten noch aufgelöst, aber sie hatten sich während der 1 1/2 Stunden derart vermehrt, dass die in den zerfallenden Bakterienleibern enthaltenen Giftstoffe zur Tötung des Tieres genügen.

Wird erst 2 1/2 Stunden nach der Infektion auch die 10 fach höhere Serumdosis gegeben, so treten nur noch Spuren von baktericider Wirkung auf. Hier ist also die Fähigkeit des Körpers, die ihm zugeführten Bakteriolysine zu verwerten, aufgehoben.

Der Organismus bietet um diese Zeit schon deutliche Zeichen der Krankheit und ist in diesem Zustande nicht mehr fähig, die ihm gebotenen Immunkörper durch Zugabe des eigenen Komplementes zu aktivieren. Aber wenn dies auch noch möglich wäre, so würde dennoch der Tod des Versuchstieres eintreten, weil demselben mit dem Serum keine antitoxischen Stoffe zugeführt werden und die Endotoxine der Vibrionen schließlich die entscheidende Rolle spielen.

Ebensowenig, wie die Heilversuche bei intraperitonealer Infektion, versagen auch, wie Metschnikoff zeigte, diejenigen an jungen Kaninchen, welche vom Magen aus den Bedingungen einer echten Infektion unterworfen werden, und aus diesen Versuchen kann man auch, soweit überhaupt derartige Schlüsse zulässig sind, theoretisch die Unwirksamkeit der Behandlung des Menschen mit baktericidem Choleraserum folgern. Im Darmkanal sind sogar die Vermehrungsbedingungen für die Choleraerreger noch bessere und die letzteren können von dem einverleibten Serum noch schwieriger, wenn überhaupt, erreicht werden, die Aussichten würden also hier noch geringere sein.

Für die therapeutische Verwendung von Choleraserum beim erkrankten Menschen sind also von vornherein schon, namentlich bei dem gewöhnlichen stürmischen Verlauf der Krankheit, die Grenzen sehr enge. Und so ist denn auch bei allen ein ausgesprochenes Vergiftungsbild zeigenden Fällen, die einer Serumtherapie unterworfen wurden, der Erfolg ein durchaus negativer gewesen. Es ist sogar anzunehmen, dass hier Seruminjektionen direkt schädlich wirken können, weil sie durch plötzliche Zerstörung vieler Vibrionen eine Ueberschwemmung des Körpers mit deren Giftstoffen zur Folge haben würden. Günstiger könnten vielleicht die Verhältnisse bei Menschen liegen, die zwar schon infiziert sind, aber noch keine oder nur geringe Krankheitserscheinungen zeigen und bei denen sich die weitere Vermehrung der Cholerabakterien und somit der Ausbruch schwererer Krankheitserscheinungen vermeiden ließe. Aber auch diese theoretische Möglichkeit ist noch nicht erwiesen.

Die Behandlung Cholerakranker mit einem baktericiden Serum ist

demnach kaum aussichtsvoll. Eine Serumtherapie könnte nur bei Anwendung antitoxisch wirkender Sera Erfolge haben. Wie an anderer Stelle bereits erwähnt wurde, behaupteten verschiedene Autoren, namentlich KITASATO, BEHRING & RANSOM[80], METSCHNIKOFF, ROUX & TAURELLI-SALIMBENI[60], durch Immunisierung von Tieren gegen besondere Choleragifte antitoxische Sera erzielt zu haben, aber über therapeutische Erfolge mit diesen Präparaten ist später, trotzdem sich doch in Indien im Laufe der Jahre zu ihrer Erprobung reichlich Gelegenheit geboten hätte, nichts verlautet und man ist daher wohl zu der Annahme berechtigt, dass die auf sie gesetzten Hoffnungen der Autoren sich nicht erfüllt haben.

Auch mit dem Blutserum von Cholerarekonvaleszenten sind, wie noch zu erwähnen ist, therapeutische Versuche angestellt worden. FREYMUTH[17] injizierte 3 Cholerakranken 20—50 ccm Blutserum, welches Genesenden entnommen war. Einer der Behandelten, der sehr schwer erkrankt war, starb trotz wiederholter Einspritzungen, die beiden anderen besserten sich angeblich nach der ersten Injektion und genasen. Wir wissen, dass auch das Rekonvaleszentenserum ein ausgesprochen baktericides ist und keine nennenswerten antitoxischen Eigenschaften besitzt. Bedeutung ist also auch diesen Versuchen, die nebenbei von keiner Seite später bestätigt wurden, nicht beizumessen.

Litteratur.

[1] BONHOFF, Untersuchungen über intraperitoneale Cholerainfektion u. Choleraimmunität. Arch. f. Hyg., Bd. 22. — [2] Ders., Untersuchungen über Giftbildung verschiedener Vibrionen in Hühnereiern. Ebd. — [3] BORDET, Les leucocytes et les propriétés actives du serum chez les vaccinés. Ann. Pasteur, 1895. — [4] Ders., Sur le mode d'action des sérums préventifs. Ibid., 1896. — [5] BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN, Ueber Immunität u. Giftfestigung. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12. — [6] BRIEGER & WASSERMANN, Ueber künstliche Schutzimpfung von Tieren gegen Cholera asiatica. Deutsche med. Woch., 1892. — [7] BUCHNER, Neuere Fortschritte in der Immunitätsfrage. Münch. med. Woch., 1894. — [7a] CALMETTE, Contribution à l'étude des vénins, des toxines et des sérums antitoxiques. Ann. Pasteur, 1895. — [8] CANTANI, Die Giftigkeit der Cholerabazillen. Deutsche med. Woch., 1886. — [9] DUNBAR, Zum Stande der bakteriologischen Choleradiagnose unter besonderer Berücksichtigung der Pfeifferschen spezifischen Cholerareaktion. Ebd., 1895. — [10] DURHAM, On a special action of the serum of highly immunised animals. Journ. of path. and bact., 1896. — [11] FEDOROFF, Zur Therapie der Cholera asiatica. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 13 u. 15. — [12] FERRAN, Bericht an die Akademie zu Barcelona, 16. Juli 1884. — [13] Ders., Sur l'action pathogène et prophylactique du bacillus-virgule, 1885. — [14] Ders., Sur la prophylaxie du choléra au moyen d'injections hypodermiques de cultures pures du bacille-virgule. Compt. rend. de l'acad. d. scienc., 1885. — [15] C. FRÄNKEL, Bemerkungen zur Cholerafrage. Hyg. Rundsch., 1894. — [16] FRÄNKEL & SOBERNHEIM, Versuche über das Zustandekommen der künstlichen Immunität. Ebd. — [17] FREYMUTH, Drei Cholerafälle, behandelt mit menschl. Heilserum. Deutsche med. Woch., 1893. — [18] GALEOTTI, Ueber den heutigen Stand der Frage über die Immunität u. die Bakteriotherapie gegen die asiatische Cholera. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. path. Anat., Bd. 6, S. 472. — [19] GAMALEÏA, Vaccination préventive du cholera asiatique. Sem. méd., 1888, p. 334. — [20] Ders., Du choléra chez les chiens. Ibid., 1892. — [21] Ders., Sur la vaccination cholérique. Compt. r. de la soc. de biol., 1889. — [22] GIBIER & VAN ERMENGEM, Recherches expérimentales sur le choléra. Compt. r. d. l'acad. des scienc., t. 101. — [23] GRIXONI, Il criterio di Pfeiffer nella diagnosi batteriologica del colera. La Rif. med., 1895. — [24] GRUBER, Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera u. s. w. Münch. med. Woch., 1896. — [25] Ders., Ueber aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus, sowie über die bakteriolog. Diagnose der Cholera und des Typhus. Wiener klin. Woch., 1896, Nr. 11 u. 12. — [26] Ders., Prioritätsanspruch bezüglich der Wirkungsweise der Immunsera gegen Cholera u. Typhus u. ihrer diagnostischen Verwertung. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 15. — [27] GRUBER & DURHAM, Eine neue Methode zur raschen Erkennung

des Choleravibrio u. des Typhusbacillus. Münch. med. Woch., 1896, Nr. 13. — [28] Gruber & Wiener, Cholerastudien. Arch. f. Hyg., Bd. 14. — [29] Haan, Arch. génér. de méd., 1897, S. 202. — [30] Haffkine, Le choléra asiatique chez le lapin et chez le pigeon. Compt. r. de la soc. de biol., 1902, p. 671. — [31] Ders., Le choléra asiatique chez le cobaye. La sem. méd., 1892, p. 285 et 293. — [32] Ders., Inoculations de vaccins anticholériques à l'homme. Bull. méd. 1892. — [33] Ders., Vaccinations against cholera. Brit. med. journ., 1895. — [34] Ders., ibid., 1899, vol. 2, p. 11. — [35] M. Hahn, Immunisierungs- u. Heilversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Woch., 1897, S. 1344. — [36] Hueppe, Ueber Giftbildung durch Bakterien und über giftige Bakterien. Berl. klin. Woch., 1892. [36a] Ders., Nachweis des Choleragiftes beim Menschen. Ebd., 1894. — [37] Jawein, Observations sur les cobayes immunisés par les vaccins anticholériques vivants. Ann. Past., 1892, p. 708. — [38] Ilkewitsch, cit. n. Galeottis Sammel-Referat. Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat., Bd. 6. — [39] Issaeff, Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16. — [40] Issaeff & Kolle, Experimentelle Untersuchungen mit Choleravibrionen an Kaninchen. Ebd., Bd. 18. — [41] Kanthack & Wesbrook, On immunity against cholera. Brit. med. journ., 1893, vol. 2, p. 572. — [42] Karliński, Die Vibrioneninfektion per os bei jungen Tieren. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20. — [43] Ketscher, De l'immunité contre le choléra conferée par le lait. Compt. r. de la soc. de biol., 1892. — [44] Klebs, Zur Pathologie und Therapie der Cholera asiatica. Deutsche med. Woch., 1892. — [45] Klein, Die Anticholera-Vaccination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, Nr. 13. — [46] Ders., Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der intracellulären Bakteriengifte. Ebd., Bd. 15, S. 598. — [47] Klemperer, Untersuchung über Schutzimpfung des Menschen gegen asiatische Cholera. Berl. klin. Woch., 1892, Nr. 39. — [48] Ders., Weitere Untersuchungen über Schutzimpfung des Menschen gegen asiat. Cholera. Ebd., Nr. 50. — [48a] Ders., Unters. üb. Inf. u. Imm. bei d. asiat. Cholera. Z. f. klin. Med., 1894, Bd. 25. — [49] Kolle, Zur akt. Immunisierung des Menschen gegen Cholera. C. f. Bakt., 1896, Bd. 19, S. 97. — [50] Ders., Die aktive Immunisierung des Menschen gegen Cholera, nach Haffkines Verfahren in Indien angestellt. Ebd., S. 217. — [51] Ders., Ueber den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., Bd. 11, S. 357. — [51a] Ders., Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 1. — [52] Kolle, Gotschlich, Hetsch, Lentz & Otto, Untersuchungen über die bakteriologische Choleradiagnostik u. Spezifizität des Kochschen Choleravibrio. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 44, S. 1. — [52a] Kraus, Ueber spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten von Cholera u. s. w. Wiener klin. Woch., 1897. — [53] Lazarus, Ueber antitoxische Wirksamkeit des Blutserums Cholerageheilter. Berl. klin. Woch., 1892. — [54] Ders., Ein Fall von Cholera asiatica durch Laboratoriumsinfektion. Ebd., 1893. — [55] Mesnil, Sur le mécanisme de l'immunité contre la septicémie vibrionienne. Ann. Past., 1896, p. 369. — [56] Metschnikoff, Recherches sur le choléra et les vibrions. 1. mémoire. Ibid., 1893, Nr. 5. — [57] Ders., Dasselbe. 2. mémoire. Ibid., Nr. 7. — [58] Ders., Dasselbe. 4. mémoire. Ibid., 1894. — [59] Ders., Études sur l'immunité. 6. mémoire. Ibid., 1895. — [60] Metschnikoff, Roux & Taurelli-Salimbeni, Toxine et antitoxine cholérique. Ibid., 1896. — [61] Nicati & Rietsch, Recherches sur le choléra. Expériences d'inoculation. Rev. de méd., 1885. — [62] Pawlowsky & Buchstab, Zur Immunitätsfrage u. Blutserumtherapie gegen Cholerainfektion. Deutsche med. Woch., 1893, Nr. 22. — [63] Dies., Weitere Experimente über die Immunisation u. Therapie der Cholera vermittelst Blutserums und seiner Bestandteile. Ebd., Nr. 31. — [64] R. Pfeiffer, Untersuchungen über das Choleragift. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11. — [65] Ders., Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifisch-baktericide Prozesse. Ebd., Bd. 18. — [66] Ders., Die Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera asiatica mittelst der Immunisierung. Ebd., Bd. 19, S. 75. — [67] Ders., Weitere Mitteilungen über die spezifischen Antikörper der Cholera. Ebd., Bd. 20. — [68] Ders., Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Woch., 1896. — [69] Ders., Kritische Bemerkungen zu Grubers Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus u. verwandte Krankheitsprozesse. Ebd., 1896. — [69a] Ders., Studien zur Choleraätiologie. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1894, Bd. 16. — [70] Pfeiffer & Issaeff, Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17, S. 355. — [71] Dies., Ueber die Spezifizität der Choleraimmunisierung. Deutsche med. Woch., 1894, Nr. 13. — [72] Pfeiffer & Kolle, Zur Differentialdiagnose der Typhusbazillen vermittelst Serums der gegen Typhus immunisierten Tiere. Ebd., 1896. — [73] Dies., Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen im Tierkörper u. Reagenzglase. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20, S. 129. — [74] Pfeiffer & Marx, Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1898,

Bd. 27, S. 272. — [75] Dies., Ueber Schutzimpfungen gegen Cholera u. Typhus mit konserviertem Impfstoff. Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 31. — [76] PFEIFFER & PROSKAUER, Beiträge zur Kenntnis der spezifisch wirksamen Körper im Blutserum von choleraimmunen Tieren. Centr. f. Bakt., 1896, Bd. 19, S. 191. — [77] PFEIFFER & VAGEDES, Beitrag zur Differentialdiagnose der Choleravibrionen mit Hilfe der spezifischen Choleraantikörper. Ebd., S. 385. — [78] PFEIFFER & WASSERMANN, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1893, Bd. 14, S. 46. — [79] POPOFF, cit. n. GALEOTTIS Sammelreferat. Centralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat., Bd. 6. — [80] RANSOM, Choleragift u. Choleraantitoxin. Deutsche med. Woch., 1895. — [81] POWELL, Further results of Haffkines anticholera inoculations. Journ. of trop. med., vol. 2, Nr. 17, p. 115. — [82] RUMPEL, Studien über den Choleravibrio. Berl. klin. Woch., 1895. — [82a] SABOLOTNY, Infektions- u. Immunisierungsversuche am Ziesel gegen den Choleravibrio. Centralbl. f. Bakt., 1894, Bd. 15. — [83] SANARELLI, Les vibrions des eaux et l'étiologie du choléra. Ann. Pasteur, 1893. — [84] Ders., Les vibrions intestinaux et la pathogénie du choléra. Ibid., 1895. — [84a] SAWTSCHENKO & SABOLOTNY, Versuch einer Immunisation des Menschen gegen Cholera. Centralbl. f. allg. Path., Bd. 4, Nr. 16. — [85] SCHOFFER, Versuche über die Empfänglichkeit junger Kaninchen für die Infektion mit Choleravibrionen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1895. — [86] SOBERNHEIM, Experimentelle Untersuchungen über Choleragift u. Choleraschutz. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14. — [87] Ders., Zur intraperitonealen Cholerainfektion der Meerschweinchen. Hyg. Rundsch., 1893. — [88] Ders., Beobachtungen über das Auftreten spezifischer Schutzstoffe im Blute von Cholerarekonvaleszenten. Ebd., 1895. — [89] Ders., Untersuchungen über die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20. — [90] Ders., Zur Frage der spezifischen Serumreaktion. Hyg. Rundsch., 1896. — [91] Ders., Die Immunisierung gegen den Vibrio der Cholera asiatica. Ebd., 1897, S. 161. — [92] TAMAMCHEFF, Expériences sur les vaccins phéniqués de Haffkine. Ann. Pasteur, 1892, p. 713. — [93] VINCENZI, Ueber Cholera. Vorl. Mitt. Deutsche med. Woch., 1892. — [94] Ders., Ricerche sperimentali sul colera. Arch. per le scienze med., 1892, vol. 16, p. 327. — [95] VOGES, Ueber die intraperitoneale Cholerainfektion der Meerschweinchen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17. — [96] Ders., Weitere Mitteilungen über die intraperitoneale Infektion der Meerschweinchen mit Cholerabakterien. Ebd. — [97] Ders., Die Choleraimmunität. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 325. — [98] WASSERMANN, Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14. — [99] WESBROOK, Beitrag zur Immunisierungsfrage. Hyg. Rundsch., 1894. — [100] WIENER, Die Vibrioneninfektion per os bei jungen Katzen. Centralbl. f. Bakt., 1896. — [101] ZÄSLEIN, Sulla vaccinazione del colera. Riv. clin., 1890. — [102] MURATA, Ueber die Schutzimpfung gegen Cholera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, Nr. 5. — [103] MEINICKE, Ueber den Wert der Hämolysinbildung der Vibrionen für die praktische Choleradiagnose. Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 23.

XXVII.

Immunität bei Spirochätenerkrankungen.

Von

Dr. A. Wladimiroff,

wirkl. Mitglied des Kaiserl. Institutes für experimentelle Medizin zu St. Petersburg.

I. Rückfallfieber.

Spirochaete Obermeieri.

Die Immunitätslehre bei Rückfallfieber stellt bisher noch kein abgeschlossenes Gebäude dar. Die Schwierigkeiten, welche sich dem experimentellen Ausbau dieser Lehre entgegenstellen, beruhen einerseits auf dem Umstande, dass die Spirochaete Obermeieri sich nicht ad libitum außerhalb des lebenden Organismus konservieren lässt, und andererseits darauf, dass die einzige für das Experiment geeignete Tierart, der Affe, nicht immer und nicht überall den Forschern in genügender Menge zur Verfügung steht.

Fast alle Arbeiten über die Immunität bei Febris recurrens gehen von dem Bestreben aus, eine Erklärung für die auffallende Thatsache zu finden, dass die Spirochäten, welche während des Anfalles das Blut der Patienten überschwemmen, um den Moment der Krisis fast plötzlich aus dem Kreislauf verschwinden. In der That ist man berechtigt zu erwarten, dass mit der Aufdeckung der Faktoren, welche bei diesem Vorgange im Spiele sind, überhaupt ein Einblick in diejenigen biologischen Prozesse bei dem Rückfallfieber gewonnen werden wird, mit dem sich die Immunitätslehre beschäftigt.

Um das bereits vorhandene, zum Teil noch widerstreitende Material in übersichtlicher Weise zur Darstellung zu bringen, wollen wir zunächst die allgemeinen, theoretischen Fragen erörtern und darauf erst uns den speziellen Fragen von der natürlichen und erworbenen Immunität, sowie der Serodiagnostik und Serotherapie zuwenden.

A. Allgemeiner Theil.

1. Die älteren Theorieen.

Die älteren Theorieen haben gegenwärtig nur noch ein historisches Interesse. Immerhin sind auch in ihnen einige Elemente enthalten, welche in etwas veränderter Form von späteren Forschern wieder in Betracht gezogen worden sind.

Heydenreich nahm auf Grund seiner im III. Bande dieses Werkes (S. 93) mitgeteilten Versuche an, dass die der Krisis vorausgehenden hyperpyretischen Temperaturen die Spirochäten schnell zu Grunde richten und aus dem Blute verschwinden machen. Dieser Hypothese widerspricht der Spirochätenschwund bei relativ niedriger Temperatur, den Metschnikoff[18] bei einem seiner Versuchsaffen beobachtet hat. Trotzdem stellt Metschnikoff die Möglichkeit nicht in Abrede, dass die hohen Fiebertemperaturen den Kampf des Organismus mit den Parasiten insofern günstig beeinflussen können, als sie einen erregenden Einfluss auf die Bewegung der Phagocyten ausüben. Auch Gabritschewsky sieht in der erhöhten Körperwärme ein Adjuvans, welches die Wirkung der baktericiden Substanzen des Blutes verstärkt. Nach Seiliger hinwiederum soll die Hyperthermie die Spirochäten direkt schwächen und ihre Ablagerung in den inneren Organen beschleunigen, wo sie, sei es durch Phagocytose, sei es auf anderem Wege, endgiltig vernichtet werden.

Moczutkowsky[21] setzte voraus, dass gegen Ende des Anfalles eine derartige Eindickung des Blutplasmas stattfindet, dass die Spirochäten in demselben nicht fortexistieren können. Abgesehen von dem mehrfach erhobenen Einwande, dass der Schweißausbruch, welcher hauptsächlich die Eindickung veranlassen könnte, meist erst einige Stunden nach dem Spirochätenschwunde eintritt, hat Gabritschewsky[5] diese Hypothese durch direkte Messungen des spezifischen Gewichtes des Blutes bei der dem Rückfallfieber verwandten Spirochätenerkrankung der Gänse entkräftet.

Albrecht schloss sich einer seinerzeit verbreiteten Auffassung über den Untergang pathogener Mikroben im Organismus an, indem er es für wahrscheinlich erachtete, dass auch die Spirochäten infolge einer Anhäufung ihrer eigenen Stoffwechselprodukte im Blute zu Grunde gehen. Diese veraltete Lehre spielt noch insofern in die modernen Vorstellungen hinüber, als nach ihnen gewisse Produkte der Mikroben den Anstoß zu denjenigen Prozessen im Organismus geben, durch welche die Mikroben unschädlich gemacht resp. eliminiert werden.

2. Phagocytose.

In der Zeit, als die Phagocytenlehre noch den Gegenstand von Kontroversen darstellte, führte Baumgarten u. a. gerade das Rückfallfieber wider Metschnikoff ins Feld, indem er strikt in Abrede stellte, dass im Verlaufe dieser Krankheit auch nur eine Spirochaete von Leukocyten aufgenommen wird.

Metschnikoff[18] selbst war es anfänglich bei der Untersuchung von Blutpräparaten aufgefallen, dass die Spirochäten im Blute gänzlich von Leukocyten gemieden werden. Jedoch hielt er an der Ueberzeugung fest, dass der Kampfplatz eben anderwärts zu suchen sei. Schon Ponfick (1874) hatte die Voraussetzung ausgesprochen, dass die Spirochäten ebenso in die Pulpazellen der Milz übergehen, wie er es an feinen im Blut suspendierten Körnchen experimentell konstatiert hatte: nur konnte er aus technischen Gründen den Beweis hierfür nicht erbringen. Metschnikoff[18] führte nun diese Aufgabe mit Hilfe von Versuchen an Affen aus und entdeckte, dass der Phagocytenkampf sich thatsächlich in der Milz konzentriert. Freilich waren es nicht die Pulpazellen (Makrophagen), auch nicht die mononuklearen Mikrophagen,

sondern ausschließlich die Polynuklearen, welche er an der Vernichtungsarbeit beteiligt antraf. Aus seinen systematisch ausgeführten Untersuchungen gewann er folgendes Bild. Zu Beginn eines Anfalles besteht noch keine Phagocytose, auch auf der Höhe desselben sind die Spirochäten »mit außerordentlich seltenen Ausnahmen« frei, sowohl im Blut, als auch in der Milz. In der vorkritischen Periode nun, wo die Spirochäten bereits aus dem Blute verschwunden sind, finden sie sich noch massenhaft in der Milz (und nur in diesem Organ), teils in Polynuklearen eingeschlossen, teils frei zwischen den zelligen Elementen. Derselbe Befund ergiebt sich auch im apyretischen Stadium bald nach der Krisis, nur dass die Spirochäten außerordentlich selten werden; 1½ Tage später sind sie nur noch in den Polynuklearen und zwar schon stark degeneriert anzutreffen. Wenn nun ein Rückfall zustande kommt, so kann er nach Metschnikoff nur durch diejenigen Spirochäten veranlasst werden, welche in der Milz unzerstört aus dem Kampfe hervorgegangen sind.

Diese Grundlehre Metschnikoffs hatte mancherlei Zusätze und Ergänzungen erfahren, welche sich im wesentlichen auf folgende zwei Fragen beziehen: 1. ob die Spirochäten lebend phagocytiert werden und 2. welche Rolle die Milz bei der Phagocytose im Rückfallfieber spielt.

Um den Beweis dafür zu erbringen, dass die Spirochäten in lebendem Zustande von den Phagocyten aufgenommen werden, hatte Metschnikoff konstatiert, dass sie, zur Zeit des Anfalles mit dem Blute dem Körper entnommen, in vitro länger am Leben bleiben als im Organismus selbst und ferner, dass die Milz vom recurrenskranken Affen im Anfang der Apyrexie noch infektiös für andere Affen ist, also zu einer Zeit, da in ihr die intensivste Phagocytose vor sich geht. Diese letztere Thatsache hat auch Bardach bestätigt. Trotzdem hielt Metschnikoff die Möglichkeit für nicht absolut ausgeschlossen, dass die Spirochäten am Ende des Anfalles bezw. am Anfange der Apyrexie, obwohl noch lebendig, dennoch vielleicht abgeschwächt seien. Von den verschiedenen Argumenten, welche für eine solche Abschwächung angeführt worden sind, ist hauptsächlich dasjenige von Gabritschewsky zu erwähnen, nämlich, dass die Phagocytose durch baktericide Substanzen begünstigt werde, welche sich gegen die Krisis hin im Blute anhäuften, die Spirochäten in der Eigenbewegung schädigten und sie in den inneren Organen zurückhielten. Auf eine genauere Besprechung dieser Fragen werden wir weiter unten einzugehen haben. Ferner berichtete Tictin[32, 34], dass er in dem frisch entnommenen Blute von recurrenskranken Menschen und Affen keine Phagocytose wahrnehmen konnte; wenn aber das Blut 2—8 Tage bei Zimmertemperatur in Glasröhren aufbewahrt wurde, so sei reichliche Phagocytose aufgetreten. Er schloss daraus, dass die Leukocyten nur bereits abgeschwächte Spirochäten aufzunehmen vermögen.

Metschnikoff hatte auf die Milz als »wahres therapeutisches Organ« bei dem Rückfallfieber hingewiesen, da ihr die gesamte Aufgabe der Befreiung des Organismus von den Krankheitserregern zufiele, und zugleich die Notwendigkeit hervorgehoben, diese Anschauung durch Experimente an entmilzten Affen zu prüfen. Soudakewitsch hat diesen Plan realisiert. Seine beiden splenektomierten Tiere gingen 8 resp. 9 Tage nach der Infektion, ohne gefiebert zu haben, das Blut von Spirochäten überfüllt, zu Grunde, während seine Befunde an infizierten normalen Affen im wesentlichen diejenigen Metschnikoffs bestätigten.

Tictin[31], welcher bei analogen Versuchen zwar im allgemeinen zu abweichenden Ergebnissen gekommen war, sah immerhin die entmilzten Affen die Infektion schwerer überstehen, als die Kontrollexemplare.

Wenn durch diese Tierexperimente auch die therapeutische Bedeutung der Milz für das Rückfallfieber festgestellt war, so blieb doch immer noch die Frage offen, ob dieses Organ das einzige ist, in dem eine Phagocytose der Spirochäten zustande kommt. Metschnikoff hatte, wie gesagt, im Blute von Recurrenspatienten nichts von einem solchen Vorgange entdecken können, jedoch sah er bei einem Affen auf der Höhe des Anfalles auch hier Spuren davon (». . . waren . . . sämtliche Spirillen mit nur außerordentlich seltenen Ausnahmen frei in der Blutflüssigkeit zu finden«). Soudakewitsch, welcher gleichfalls Blut und Organe vom Menschen vergeblich in dieser Richtung untersucht hatte, bekam bei seinen Affen ausnahmsweise auch außerhalb der Milz von Mikrophagen inglobierte Spirochäten zu Gesicht, und zwar sowohl im Blut als auch im Knochenmark. Unter Anwendung einer besonderen Färbemethode (s. Bd. III, S. 87) gelang es späterhin Iwanoff, in den Blutpräparaten bei allen von ihm untersuchten Recurrenskranken »ohne Ausnahme« und ebenso bei künstlich infizierten Affen spirochätenhaltige Leukocyten nachzuweisen. Auch Melkich konstatierte im Blute seiner Patienten 2—3 Tage vor der Krisis Phagocytose von seiten der Polynuklearen. Tictin[33] behauptet sogar, dass bei den von ihm infizierten Affen mit und ohne Milz von Anfang an nicht nur die Zellen des Knochenmarkes (eventuell der Milz), sondern auch die Parenchymzellen der Leber, Niere, Lunge sich an der Phagocytose beteiligen.

3. Bildung spezifischer Antikörper.

Der erste Versuch, die Bildung spezifischer spirochätenfeindlicher Substanzen im Verlaufe der Recurrens nachzuweisen, stammt von Metschnikoff[18], welcher zu diesem Zweck spirochätenfreies »kritisches« Blut zu gleichen Teilen mit spirochätenhaltigem Blute mischte. Die Parasiten blieben in diesem Gemisch 7 Stunden lang lebend und beweglich; eine Schädigung derselben, welche ihrer Aufnahme von seiten der Phagocyten vorausginge, erschien ihm somit ausgeschlossen. Metschnikoff[19] gab nunmehr Gabritschewsky die Anregung, Recurrensblut auf seine präventiven Eigenschaften hin zu untersuchen.

Um dieselbe Zeit kam Pfeiffer auf Grund seiner Choleraforschungen zu der theoretischen Annahme, dass der Spirochätenschwund am Ende der Fieberanfälle auf der Bildung spezifischer Antikörper beruhen müsse und fügte sogleich hinzu: »Das Auftreten der Rezidive, sowie die sonstigen Besonderheiten des Recurrensverlaufes lassen sich leicht erklären unter der Annahme, dass die Produktion der Antistoffe keine sehr erhebliche ist und dass eine Anhäufung derselben im Blute, wenn überhaupt, nur in sehr beschränktem Maße stattfindet.«

Gabritschewsky[4] inaugurierte nunmehr durch seine Untersuchungen auf diesem Gebiete eine ganze Reihe von Arbeiten, welche nicht nur theoretisch interessante, sondern zum Teil auch praktisch verwertbare Resultate zu Tage gefördert haben. An dieser Stelle wollen wir dieselben nur in ihren Grundzügen wiedergeben.

Technik der Untersuchung (nach Gabritschewsky): Das zu prüfende Blut wird in Pipetten aufgesogen, und nach dessen Koagulation das Serum mit anderen Pipetten abgehebert. Die Untersuchung findet nicht im hängenden

Tropfen statt, um Schwierigkeiten von seiten der sich in der Tiefe ansammelnden Reste von Blutkörperchen zu vermeiden, sondern zwischen sterilen Objektträgern und Deckgläschen, deren Rand durch Wachsverschluss gedichtet wird. Soll die Einwirkung spirochätenfreien Serums auf spirochätenhaltiges beobachtet werden, so werden zwei gleichgroße Tropfen der beiden Arten nebeneinander auf das Objektglas aufgetragen und mit einem Glasstäbchen gemischt. Die Untersuchung der zum Teil bei Zimmertemperatur, zum Teil im Thermostaten aufbewahrten Präparate geschieht anfänglich jede Stunde, später in größeren Zwischenräumen, bis keine Eigenbewegung mehr wahrgenommen werden kann.

Zunächst stellte Gabritschewsky die Thatsache fest, dass die Spirochäten im Blutserum gesunder Menschen (welche auch nicht an Rückfallfieber gelitten haben) länger leben, als in dem Serum, welches während der Anfälle und besonders nach denselben von recurrenskranken Menschen oder Affen gewonnen wird. Diese Thatsache findet Bestätigung durch die Arbeiten von Iwanoff, Seiliger, Löventhal, Rutkewitsch, Bardach, Melkich, Karliński. Der obenerwähnte Umstand, dass Metschnikoff zu entgegengesetzten Ergebnissen gelangt ist, wird auf zu kurze Beobachtungszeit zurückgeführt. Gabritschewsky schließt aus seinen Befunden auf die Bildung von baktericiden Stoffen im Organismus der Erkrankten. Ferner überzeugt er sich, dass diese Stoffe spezifischer Natur sind, insofern, als sie auf andere Mikroorganismen (Spirochaete anserina, B. cholerae asiat., B. coli comm., Streptococcus erysipel.) keine Wirkung ausüben und außerdem[6] bei verschiedenen anderen fieberhaften Krankheiten nicht gebildet werden, was auch mit den späteren Erfahrungen von Löventhal[14] und Rutkewitsch in Einklang steht.

Um die Natur der baktericiden Stoffe im Recurrensblut näher zu definieren, erwärmte Melkich das Serum dieses Blutes $^{1}/_{2}$ Stunde auf 55°, fand dasselbe danach aber nur unbedeutend in seiner Aktivität herabgesetzt; selbst bei 60° wurde letztere nicht völlig aufgehoben, sondern schwand erst bei 64—65°. Aus diesem Grunde reihte er die Stoffe unter die Immunisine (Sawtschenko) [Fixateur oder Philocytase (Metschnikoff), Ambozeptoren (Ehrlich), Substance sensibilisatrice (Bordet)]. Zu der gleichen Anschauung gelangte auch Sawtschenko[27] auf einem anderen Wege und zwar durch Versuche an Meerschweinchen, von denen weiter unten die Rede sein wird.

Von besonderer Bedeutung war es, die Frage zu entscheiden, ob die baktericiden Stoffe, über deren Existenz die Beobachtungen in vitro keinen Zweifel lassen, thatsächlich schon in vivo gebildet werden. Die Versuche, welche Gabritschewsky[4, 4a] nach Pfeiffers Vorgang (Injektion in die Bauchhöhle mit nachfolgender Untersuchung der Peritonealflüssigkeit) an Meerschweinchen ausgeführt hat, schienen für die Annahme zu sprechen, jedoch stehen sie im Widerspruch zu den späteren analogen Experimenten von Sawtschenko. Weit wichtiger erschien es, wie Metschnikoff[19, 20] hervorhob, darzuthun, dass die Anhäufung der in vitro nachweisbaren Antikörper zeitlich mit einer Vermehrung von Leukocyten, oder vielmehr mit dem Untergange der vermehrten Leukocyten (Phagolyse) im Organismus zusammenfällt. Nach den Untersuchungen von Laptschinsky & Heydenreich (später auch von Pawloff im Laboratorium Gabritschewskys[4a]), welche eine Steigerung der Zahl der weißen Blutkörperchen während der Recurrens-

anfälle und ein Absinken derselben während der Apyrexie ergeben hatten, stellten Uskoff (Ouskow) & Kudrin fest, dass die Hyperleukocytose zum allergrößten Teil auf Rechnung der Polynuklearen entfällt, deren spezifische Bedeutung für die Phagocytose der Spirochäten Metschnikoff erwiesen hatte. Iwanoff beobachtete außerdem eine Anreicherung von Bizzozeroschen Blutplättchen und, indem er hierin einen Maßstab für den Zerfall von Leukocyten sah, brachte er diese Erscheinung (freilich ohne genügende Beweise) in kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten von Antikörpern im Blute. Den wertvollsten Beitrag zu dieser Frage hat Melkich geliefert, dadurch, dass er bei mehreren Recurrenskranken in sorgfältigster Weise die Zahl der weißen Blutkörperchen und die baktericide Kraft des Blutserums fortlaufend gleichzeitig bestimmte. Hierbei ergab sich, dass das Steigen und Sinken beider Faktoren in einer gewissen Abhängigkeit voneinander steht. Die Leukocytenkurve steigt während der Anfälle ziemlich steil an und erreicht am Vortage der Krisis ihren Höhepunkt, um darauf schnell wieder abzufallen. An dieser Vermehrung beteiligen sich, wie Melkich bestätigt, fast ausschließlich die Polynuklearen. Die Baktericiditätskurve des Blutserums ahmt im allgemeinen der Leukocytenkurve nach; ihr Anstieg beginnt jedoch konstant später, als derjenige der Leukocytenkurve, und das Maximum der ersteren fällt fast genau mit dem Minimum der letzteren zusammen. Diese Thatsache erweckt den Anschein, dass die baktericiden Stoffe direkt ein Produkt der zerfallenden Leukocyten darstellen; zwar giebt ihr Melkich, wie wir weiter unten sehen werden, eine andere Deutung, jedenfalls aber lässt sie eine Auslegung in dem Sinne zu, dass die Bildung der spezifischen Antikörper bereits in vivo stattfindet.

Das mikroskopische Bild der Veränderungen, welchen die Spirochäten unter der Einwirkung baktericiden Serums unterliegen, ist nach Gabritschewsky folgendes: sie werden unbeweglich, weniger spiralig, aufgetrieben, körnig und zerfallen endlich vollkommen. Sawtschenko & Melkich, sowie Rutkewitsch machen darauf aufmerksam, dass eine der ersten Absterbeerscheinungen in dem Auftreten von einem oder mehreren kugelförmigen (leicht färbbaren) Körnern besteht, welche dem übrigen blassen Spirochätenleibe seitlich aufsitzen.

Zur Bemessung der baktericiden Kraft eines Serums bedient sich Gabritschewsky eines besonderen Koëffizienten (A), welchen er in der Weise berechnet, dass er die Lebensdauer der Spirochäten im Gemisch mit dem Serum normaler Menschen (ausgedrückt in Stundenzahl) durch den entsprechenden Wert für das Gemisch mit dem zu untersuchenden Recurrensserum dividiert. Je größer der Koëffizient, desto wirksamer ist natürlich das baktericide Serum. Bei Zimmertemperatur geht der Untergang der Spirochäten im allgemeinen langsamer vonstatten als im Thermostaten, so dass je nach den Untersuchungsbedingungen der Koëffizient mit einem besonderen Index als Az (Zimmer) oder At (Thermostat) zu bezeichnen ist. Gabritschewsky fand, dass die Spirochäten in normalem Serum im Durchschnitt (von 4 Beobachtungen) 160 Stunden leben; konstatierte er nun an Spirochäten, welche er zu apyretischem Serum gefügt hatte, eine Lebensdauer von nur 2 Stunden, so bezeichnete er die Baktericidität dieses Serums mit Az = 80. Eine solche Bestimmungsart hat selbstredend nur einen relativen Wert, denn die Ausgangszahl 160 ist nichts weniger als konstant. Melkich, der besonders hierauf aufmerksam machte, wies auch auf eine zweite Fehlerquelle hin, die

daraus entspringt, dass die Lebensdauer der Spirochäten, welche zur Prüfung eines baktericiden Serums benutzt werden, sehr verschieden ist je nach dem Zeitpunkt ihrer Entnahme vom Patienten. Deshalb ist es ratsam: 1. bei der Berechnung des Koëffizienten die Lebensdauer der Spirochäten in dem unvermischten Serum des Blutes, welchem sie entstammen, als Zähler anzusetzen, 2. immer die Spirochäten eines bestimmten Krankheitstages (z. B. nach Melkich des 2. Tages des 2. Anfalles) zu verwenden, und 3. wenn es sich um vergleichende Beobachtungen handelt, alle zu prüfenden Sera (z. B. aus den verschiedenen Perioden eines und desselben Patienten) auf einmal zu untersuchen, was auf keinerlei Schwierigkeiten stößt, da das Serum in zugeschmolzenen Röhren bei niedriger Temperatur sich wochenlang unverändert konservieren lässt.

Die Bedeutung der Bildung von Antikörpern beim Rückfallfieber ist in den Augen Gabritschewskys eine gleich große, wie diejenige der Phagocytose. Nach seinen Untersuchungen gewinnt das Blut recurrenskranker Menschen und infizierter Affen vom ersten Tage der Krankheit an baktericide Eigenschaften. Der Baktericiditätskoëffizient ist in den ersten zwei Tagen des Anfalles geringer (Az = 1,5 im Mittel von 17 Beobachtungen), als in den folgenden; sobald er den Wert 2 erreicht, tritt die Krisis ein, während deren er bedeutend steigt und in 24 Stunden zu der Höhe von Az = 89 gelangen kann. In der Apyrexie sinkt er allmählich wieder ab bis auf Az = 7,6 (Mittel von 10 Beobachtungen). Der Abfall wird aber schneller, »kritisch« beim Herannahen des nächsten Relapses. Gabritschewsky ist der Ansicht, dass die baktericiden Substanzen sowohl durch direkte Zerstörung den Spirochätenschwund aus dem Blute verursachen, als auch die Phagocytose begünstigen, indem sie die Bewegung der Spirochäten verlangsamen und sie in den inneren Organen zurückhalten.

Metschnikoff [19, 20] hat die theoretischen Schlussfolgerungen Gabritschewskys beanstandet, indem er u. a. in dessen Untersuchungsresultaten den Mangel an Gesetzmäßigkeit hervorhob. Dieser Einwurf trifft zwar nicht, wie wir gesehen haben, die Experimente von Melkich, jedoch giebt dieser Forscher seinen Befunden eine ganz andere Deutung. Durch Vergleich der Baktericiditätskurve mit der Leukocytenkurve wird er zu folgender Hypothese geführt. Die maximale Vermehrung der Polynuklearen geht dem Momente voraus, in welchem die Phagocytose der Spirochäten stattfindet. Sobald die Fresszellen ihre Aufgabe erfüllt haben, gehen sie zu Grunde, wobei die Zerfallsprodukte der in ihnen aufgelösten Spirochäten freigegeben und vom Organismus in bisher noch unaufgeklärter Weise zu spezifischen Antikörpern umgearbeitet werden. Hierin soll die Ursache liegen für das zeitliche Zurückbleiben der baktericiden Kurve hinter der Leukocytenkurve. Somit wäre auch in dem Auftreten von baktericiden Stoffen nicht die Ursache des Spirochätenschwundes, sondern vielmehr seine Folge zu sehen.

Außer den baktericiden Elementen werden während der Recurrensinfektion auch spezifische Agglutinine im Organismus gebildet, welche bisher nur von Melkich einem näheren Studium unterworfen worden sind.

Die Verfilzung der Spirochäten zu Sternen und Knäueln war schon Obermeier und vielen anderen von den älteren Forschern aufgefallen (s. Bd. III, S. 83 und 90), ohne dass die Bedingungen ihres Zustandekommens genügend aufgeklärt werden konnten. Nur so viel stand fest,

dass diese Erscheinung extravaskulär häufiger zu Tage trat, während sie in den Gefäßen nur bei verlangsamter Zirkulation konstatiert werden konnte.

Melkich hat nunmehr bewiesen, dass vom 3.—5. Tage der Erkrankung an die Bildung von Agglutininen beginnt, welche, von den baktericiden Substanzen durch ½stündiges Erwärmen auf 64° befreit, gesondert studiert werden können. Es geschieht dies am besten im hängenden Tropfen. Falls das zu prüfende Serum aus der Apyrexie stammt oder vorher erwärmt worden war, so muss es einen Zusatz von Spirochäten erhalten.

Die ursprünglich frei schwimmenden Spirochäten gruppieren sich zunächst zu 3—4 Exemplaren sternförmig mit den Enden aneinander. Indem neue Individuen hinzukommen, oder mehrere kleine Gruppen zusammentreten, entstehen allmählich immer größere Sterne, in welche auch Blutkörperchen mit hineinverfilzt sein können. Nach einiger Zeit beginnt ein Absterben und körniger Zerfall der agglomerierten Spirochäten, entweder von innen nach außen fortschreitend, oder umgekehrt an der Peripherie beginnend. Wenn das Serum vorher von baktericiden Elementen befreit war, oder deren nur wenig enthielt, so verlieren die Spirochäten nur sehr allmählich ihre Beweglichkeit und bleiben tagelang undegeneriert in den Knäueln.

Die Schnelligkeit der Agglutinationsreaktion als Maßstab ansetzend, hat Melkich durch tägliche Untersuchungen an einer Reihe von Recurrenskranken festgestellt, dass die agglutinierenden Fähigkeiten des Serums wellenförmig anwachsen, indem sie zur Zeit der Apyrexieen sinken und zum nächsten Relaps wieder ansteigen. Die höchsten Werte*) erreichen sie während der Rekonvaleszenz nach dem dritten Anfall und bewahren sie auf lange Zeit (beobachtet bis zu 50 Tagen). Die Agglutinationskurve fällt weder mit der Temperaturkurve zusammen, noch auch mit derjenigen der Leukocytose oder der Baktericidität.

Melkich ist der Ueberzeugung, dass die Agglutinine schon in vivo gebildet werden und für das Zustandekommen einer massenhaften Phagocytierung der Spirochäten, z. B. in der Milz, von Bedeutung sind.

B. Spezieller Theil.

1. Natürliche Immunität.

Außer den Menschen und gewissen Affenarten sind alle Säugetiere, sowie alle Vögel, welche bisher auf ihre Empfänglichkeit für die Spirochaete Obermeieri geprüft worden sind (s. Bd. III, S. 99), als von Natur immun befunden worden.

Andererseits ist nichts von einer individuellen natürlichen Immunität weder bei Menschen noch bei Affen bekannt, vielmehr sind bei ihnen bisher alle beabsichtigten und unbeabsichtigten Recurrensimpfungen stets von Erfolg begleitet gewesen. Auch bleibt bei Menschen zur Zeit von Epidemieen kein Lebensalter verschont, selbst Infektion während des intrauterinen Lebens ist nicht ausgeschlossen.

Die ersten Versuche, auf experimentellem Wege eine Erklärung für die natürliche Immunität gegen die Recurrensspirochäten zu finden,

*) Vollkommene Agglutination in 1 Stunde. Zu Beginn des Auftretens agglutinierender Substanzen braucht die Reaktion 6—8 und mehr Stunden zu ihrem vollen Ablauf.

stammen von Gabritschewsky[4]. Er prüfte zunächst den baktericiden Koëffizienten des Blutes verschiedener Tierarten. Am höchsten erwies sich dieser beim Hunde, Az = 2,6 (im Mittel von drei Beobachtungen); er war ferner beim Kaninchen = 1,3, bei der Gans und dem Pferde = 1,0, bei der Ratte, der weißen Maus, dem Meerschweinchen gleichfalls geringer als beim Hunde — mithin zu niedrig, um die Existenz präformierter Antikörper als Ursache der Unempfänglichkeit anzusehen. Daher nimmt Gabritschewsky an, dass der Organismus von Natur immuner Individuen die Fähigkeit besitzt, die baktericiden Substanzen im Bedürfnisfalle ex tempore am Orte der Infektion zu produzieren. Er suchte diese Auffassung außer durch Bauchhöhlenversuche am Meerschweinchen[4, 4a] durch die Beobachtungen zu stützen, dass bei einem Hunde nach subkutaner Applikation von Spirochäten Az von 1,1 auf 16 stieg, bei einem anderen nach mehreren intravenösen Einspritzungen von 1,0 auf 86 und bei einem Pferde infolge ähnlicher Vorbehandlung von 4,3 auf 5,6 unmittelbar nach der intravenösen Injektion und 3 Wochen später auf 129.

Im Gegensatz hierzu konstatierte Sawtschenko[27, 28], dass die Spirochäten, wenn er sie in genügender Menge in die Bauchhöhle oder in das subkutane Bindegewebe von Meerschweinchen einführte, daselbst 24—30 Stunden lang lebend und beweglich wieder anzutreffen waren. Es fand eine äußerst langsame Phagocytose statt und zwar durch Mononuklearen; von einem extracellulären Zerfall der Spirochäten war jedoch nichts zu entdecken. Die baktericiden Substanzen traten erst später im Blute auf, nachdem die Spirochäten bereits der Phagocytose verfallen waren. Mithin bilden sie sich nicht, wie Gabritschewsky voraussetzt, am Orte der Infektion und auch nicht zu einer Zeit, wo sie sich noch an der Befreiung des Organismus von den Parasiten beteiligen könnten.

2. Immunität nach überstandener Infektion.

Wie schon aus der Betrachtung des klinischen Bildes der Febris recurrens hervorgeht, gewinnt der Mensch unter natürlichen Verhältnissen nur mit Mühe eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen die Spirochaete Obermeieri. Ein erster erfolgreich überstandener Anfall gewährt noch keinen Schutz gegen die im Organismus zurückgebliebenen Keime der Krankheit. Freilich rufen dieselben das zweite und jedes folgende Mal in der Regel immer geringere Störungen hervor; aber auch nach ihrer endgiltigen Niederkämpfung kommt nur eine relative Immunität zustande. Der in Handbüchern (z. B. bei Eichhorst) anzutreffende Erfahrungssatz, dass Personen, welche einmal Rückfallfieber durchgemacht haben, meist bei späteren Epidemieen verschont bleiben, bedarf einer Nachprüfung, da er offenbar nur auf statistischen Erhebungen unter den Erkrankten gegründet ist, während eine Umfrage unter denen, welche, obwohl der Infektionsgefahr ausgesetzt, gesund geblieben sind, unseres Wissens noch nicht ausgeführt worden ist. An Berichten über mehrmaliges Erkranken fehlt es nicht; so hat z. B. während der Epidemie von 1872—1873 Litten 17 Fälle bei Personen konstatiert, welche schon 1868 Recurrens überstanden hatten. Dass die erworbene Immunität unter Umständen aber noch in viel kürzerer Zeit geschwunden sein kann, beweisen die Fälle von Reïnfektion während ein und derselben Epidemie, von denen, um bei demselben Beispiel zu bleiben, Litten 5 an Hospitalpatienten beobachtet hat. Moczutkowsky[22] ist

sogar der Meinung, dass man es jedesmal mit einer Reïnfektion zu thun hat, wenn die Apyrexie länger als 12 Tage dauert, was er dadurch begründet, dass gewöhnlich nach Ablauf dieser Frist der neue Anfall länger und heftiger ist, als der letzte Anfall der vorausgegangenen Serie. Immerhin dürfte in solchen Fällen bisweilen doch noch ein Rest von erworbener Immunität zu erkennen sein und zwar dann, wenn die Reïnfektion, wie bei den fünf letzterwähnten LITTENschen Patienten, von einem einzigen Anfall (statt der typischen 2—3 Anfälle) gefolgt ist. Wir werden auf diese Frage sogleich bei Besprechung der künstlichen Immunität zurückkommen. Hier sei nur noch die Auffassung GABRITSCHEWSKYS erwähnt, welcher die Resistenz nach überstandenem Rückfallfieber auf den noch von der Genesung her vorhandenen Vorrat an baktericiden Stoffen im Blute zurückführt. Bei einem Manne fand er 20 Monate nach der Erkrankung den baktericiden Koëffizienten Az = 2,6; bei einer Frau, welche erst eine Recurrens mit zwei Anfällen und 19 Monate später noch einen einzelnen Anfall durchgemacht hatte, war noch nach 2 Jahren Az = 58.

3. Künstliche Immunität.

a) Aktive Immunität kann bei Affen durch wiederholte Impfungen mit spirochätenhaltigem Material künstlich hervorgerufen werden. Abgesehen davon, dass fast alle Forscher, welche an Affen gearbeitet haben (KOCH, METSCHNIKOFF[18], SOUDAKEWITSCH, TICTIN[31]), diese Tiere häufig auf spätere Infektionen bedeutend schwächer reagieren sahen als auf die ersten, fehlt es auch nicht an Angaben darüber, dass erneute Ansteckungsversuche völlig resultatlos verliefen. Eine solche Beobachtung machte METSCHNIKOFF an einem Affen 5 Tage nachdem derselbe einen Anfall von Impfrecurrens überstanden hatte, TICTIN nach 12 Tagen[33] und 1 Monat[31], IWANOFF nach 6 Wochen, GABRITSCHEWSKY ohne Zeitangabe. Jedoch kann auf diese Weise erworbene Widerstandsfähigkeit in der Folge früher oder später wieder so weit abnehmen, dass eine erneute Infektion wenigstens eine leichte Erkrankung nach sich zieht; so geschah es in dem eben angeführten Falle von METSCHNIKOFF nach 1 Woche und in dem ersterwähnten Falle TICTINS nach 4 Monaten.

Das Zustandekommen der aktiven Immunität bei den Versuchstieren schreibt GABRITSCHEWSKY seiner Theorie nach — ebenso wie diejenige nach überstandenem Rückfallfieber bei Menschen — vorwiegend der Bildung von Antikörpern während des Krankheitsprozesses zu. Zwei von ihm immunisierte Affen, deren Blut auf den baktericiden Koëffizienten Az = 5,3 resp. 16,0 angelangt war, widerstanden allen späteren Ansteckungsversuchen.

Sowohl diese Auffassung bekämpfend als auch die von METSCHNIKOFF, SOUDAKEWITSCH und BARDACH vertretene Ansicht, wonach den Milzphagocyten die Hauptrolle bei der Befreiung des Organismus von den Spirochäten zufällt, hat TICTIN zwei Serien von Versuchen angestellt. Die eine Serie[31] an entmilzten Affen führte ihn zu dem Schluss, dass diese Tiere nicht nur ohne Milz eine Recurrensinfektion überstehen und immun werden, sondern auch eine früher gegen diese Krankheit erworbene Immunität selbst nach stattgehabter Splenektomie bewahren können. In der anderen Serie[33] führte er einen aktiv immunisierten Affen Glasröhrchen mit spirochätenhaltigem Blutserum unter die Haut ein und untersuchte dieselben in verschiedenen Zeitabschnitten von 40 Minuten

bis 2 Stunden. Hierbei erwies sich, dass die Spirochäten allmählich von Polynuklearen aufgezehrt wurden, ohne vorher irgend welche Veränderungen zu erleiden, welche auf die Mitwirkung von Antikörpern schließen ließen; das Tier blieb gesund. Als er den Versuch an demselben Tier, jedoch nachdem seine Widerstandsfähigkeit bereits herabgesunken war, sowie an einem nicht immunisierten Affen wiederholte, drangen die Leukocyten nur in geringer Zahl in die Röhrchen ein, und es fand keine Phagocytose statt; beide Tiere erkrankten.

Der Versuch Tictins am künstlich immunisierten Affen hat somit ein Resultat ergeben, welches mit demjenigen übereinstimmt, welches Sawtschenko[28], wie wir gesehen haben, an den von Natur unempfänglichen Meerschweinchen erzielt hatte. Es muss aber sogleich hinzugefügt werden, dass Sawtschenko zu anderen Ergebnissen kam, wenn er die Meerschweinchen zuvor durch mehrere subkutane Injektionen von spirochätenhaltigem Serum »immunisiert« hatte. Führte er solchen vorbehandelten Tieren Spirochäten in die Bauchhöhle ein, so verfielen diese der Agglutination und dem Zerfall (Pfeiffers Phänomen), bevor noch ein Zuströmen von Leukocyten in den Peritonealraum zustande kam. Dagegen war aber im Unterhautzellgewebe der »aktiv immunisierten« Meerschweinchen nach wie vor nichts von einem extracellulären Untergange der dorthin eingeführten Spirochäten zu entdecken, sondern nur eine beschleunigte Phagocytose. Auf seine Deutung dieser Resultate werden wir sogleich zurückkommen.

b) Passive Immunität*) bei Affen hat Iwanoff[8] dadurch erzeugt, dass er ihnen 20—50 ccm Serum apyretischen Blutes injizierte, welches Recurrensrekonvaleszenten 11—16 Tage nach der letzten Krisis entnommen war. Die Infektion fand 1—2 Tage später statt und hatte bei beiden Versuchstieren nur eine Temperatursteigerung zur Folge, welche zwar zeitlich mit derjenigen der Kontrollaffen zusammenfiel, jedoch an Intensität hinter derselben zurückblieb und auch nicht vom Erscheinen freier Spirochäten im Blute begleitet war. Eine Wiederholung des Versuches an denselben Objekten ergab im wesentlichen das gleiche Resultat. Die Hyperthermie der immunisierten Affen ist Iwanoff geneigt auf die Weise zu erklären, dass die Spirochäten in dem Maße, als sie sich vermehren, von Phagocyten aufgenommen werden, letztere aber selbst bald zu Grunde gehen und die giftigen Zerfallsprodukte der Spirochäten an das zirkulierende Blutplasma abgeben.

Sawtschenko hat nun gleichfalls Versuche über »passive Immunität« an den freilich ohnehin unempfänglichen Meerschweinchen angestellt. Er ist hierbei zu ebendenselben Ergebnissen gelangt, wie bei der aktiven Immunisierung (s. oben). Wir wollen hier nur noch einige Details seiner Experimente hinzufügen. Nach subkutaner Einspritzung apyretischen Serums erscheinen in der Peritonealhöhle freie »Immunisine« (Philocytase Metschnikoff, Ambozeptoren Ehrlich), welche im Verein mit den daselbst vorhandenen Alexinen (Cytase Metschnikoff, Komplementen Ehrlich) die dorthin eingeführten Spirochäten zerstören. (Ein Teil von ihnen wird freilich vor dem Zerfall von den Endothelzellen des Bauchfelles aufgenommen.) In dem Unterhautzellgewebe, wo es keine freie Cytase giebt, kommt es auch nach Immunisierung nicht zu extracellulärer Vernichtung der Spirochäten. Die bactericiden Fähigkeiten der Peritonealflüssigkeit immunisierter Meerschweinchen hob Saw-

*) Wir behalten diese Bezeichnung der Autoren bei.

TSCHENKO dadurch auf, dass er eine Leukocytose in derselben hervorrief (Einspritzung von Bouillon), woraus er eine Absorption der Philocytase von seiten der Leukocyten folgerte. Mit Hilfe weiterer Versuche in vitro gelangte er dann zu der Ansicht, dass durch die Absorption der bei der Immunisierung eingeführten Philocytase die Leukocyten eine positive Chimiotaxis gegenüber den Spirochäten erwerben, und dass hierauf der Haupteffekt der Immunisierung beruht.

4. Serumdiagnostik.

Als GABRITSCHEWSKY die baktericiden Eigenschaften des apyretischen Blutes von Rekurrentikern entdeckt hatte, machte er sofort auf deren diagnostische Bedeutung aufmerksam. In der That sind die anamnestischen Angaben zumal wenig intelligenter Personen, welche während einer Apyrexie in Behandlung treten, häufig unzureichend, um die Diagnose auf Rückfallfieber zu stellen und die Patienten z. B. daraufhin in die entsprechende Hospitalsabteilung einzureihen oder einer spezifischen Behandlung (Serotherapie) zu unterziehen.

Die praktische Brauchbarkeit der Serumdiagnose bei Recurrens ist durch die beiden Beobachtungsreihen von LÖVENTHAL und von RUTKEWITSCH nachgewiesen. Ersterer hat dieselbe an 30 Fällen von Rückfallfieber und 9 Fällen anderweitiger akuter Erkrankungen (Pneumonia crouposa, Influenza, Typhus abdominalis, Typhus exanthematicus, Rheumatismus articulorum acutus, Febris intermittens) erprobt, letzterer an 26 Recurrensfällen und 6 anderen Fällen (Pneumonia croup., Typhus abdom., Typhus exanth., Fieber aus unbestimmten Ursachen).

Die Untersuchungstechnik ist äußerst einfach, und das Resultat in wenigen Stunden festgestellt. Ein Tropfen des zu prüfenden Serums wird mit einem Tropfen spirochätenhaltigen Serums (LÖVENTHAL[13] scheint sogar das frische Blut dazu verwendet zu haben) in der oben (S. 1130) angegebenen Weise gemischt, und das Präparat unter Wachsverschluss im Thermostaten gehalten, aus dem es nur in bestimmten Zeitintervallen für die mikroskopische Betrachtung herausgenommen wird. Sind spezifische baktericide Stoffe vorhanden, so werden alle Spirochäten in 1/2—1 1/2 Stunden unbeweglich gefunden (bei Zimmertemperatur sind nach GABRITSCHEWSKY[6] 2—4 Stunden dazu erforderlich). Wenn nach 2—2 1/2 Stunden die Beweglichkeit der Spirochäten im Mischpräparat sowie im Kontrollpräparat ohne Zusatz apyretischen Serums die gleiche bleibt, so betrachtet LÖVENTHAL den Ausfall der Reaktion als negativ.

Ein positives Resultat ist beweisend für vorausgegangenen Recurrensanfall. »Selbst Paroxysmi levissimi et abortivi, bei denen man es entweder verpasst, nach Spirillen zu fahnden, oder dieselben bei ihrer geringen Zahl leicht übersieht, können durch dieses Verfahren exakt bestimmt werden« (LÖVENTHAL[16]).

Ein negatives Resultat kann zweierlei Ursachen haben. Entweder liegt keine Recurrensinfektion vor, oder der Patient befindet sich kurz vor dem Relaps, d. h. in einer Periode, wo die Baktericidität des Blutes so gering ist, dass sie während der angegebenen Untersuchungsfrist keinen Effekt giebt. In letzterem Falle bringen die nächsten 1—2 Tage Klarheit.

Die Schwierigkeit der Serodiagnose besteht in der Beschaffung geeigneten Testserums mit kräftig beweglichen, lebensfähigen Spirochäten.

Während der Akme einer Epidemie fehlt es zwar meist nicht an solchem Material, aber auch hier kann es vorkommen, dass die zur Diagnose benutzten Spirochäten wider Erwarten schnell zu Grunde gehen und das Ergebnis, wie Rutkewitsch gezeigt hat, ein trügerisches sein würde, wenn man es ohne Kontrollpräparat feststellen wollte. Wie wir früher gesehen haben, ist nach Melkich das Blut vom 2. Tage des 2. Anfalles am geeignetsten für derartige Untersuchungen. Sporadische Fälle entziehen sich natürlich gänzlich der serodiagnostischen Prüfung.

Was die Möglichkeit einer späten, nachträglichen Diagnose anbetrifft, so lassen sich hierüber noch keine bestimmten Angaben machen. Während Gabritschewsky das Blut noch 2 Jahre nach überstandenem Rückfallfieber aktiv gefunden hat, konnte Karliński seine baktericiden Fähigkeiten nach 4—6 Monaten schon nicht mehr nachweisen.

Außer den baktericiden können auch die agglutinierenden Eigenschaften des Serums zur Recurrensdiagnose verwertet werden, worauf Melkich besonders aufmerksam macht. Größere Versuchsreihen liegen noch nicht hierüber vor. Im Hinblick auf die Spätdiagnose wäre es von Interesse festzustellen, ob sich die Agglutinine länger im Organismus erhalten als die baktericiden Substanzen.

5. Serumprognose.

Löventhal [14] hat es versucht, aus der Schnelligkeit, mit der die Spirochäten im apyretischen Serum zu Grunde gehen, Anhaltspunkte für die Voraussage weiterer Relapse zu gewinnen. Er hat an 87 Kranken 115 Prüfungen ausgeführt und hielt sich auf Grund ihrer Ergebnisse für berechtigt, bestimmte prognostische Regeln aufzustellen, welche wir ihrer Kompliziertheit halber wörtlich [16] wiedergeben zu müssen glauben.

»I. Gruppe: für die ersten 2—3 Tage der Apyrexie.

1. Eine kurze Reaktionsdauer von $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden ist von keiner entscheidenden Bedeutung für die Vorhersage; sie ist aber wissenswert als das erste Glied für eine weitere Beobachtungsreihe.

2. Nimmt der Ablauf der Reaktion mehr Zeit in Anspruch, 1—2 Stunden, so ist ein Relaps die Regel.

II. Gruppe: für den 4., 5. und 6. Tag der ersten Apyrexie ergeben sich folgende Befunde.

1. Eine Reaktionsdauer von $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden, falls das Spirillen enthaltende Blut aus den beiden ersten Tagen des Paroxysmus stammt — eine conditio sine qua non, um Trugschlüsse zu vermeiden — spricht zu Gunsten eines Verschontbleibens von Relapsen.

2. Eine Dauer von 1 Stunde hat bis hierzu keine bestimmten Resultate ergeben: in 50 % der Fälle blieb ein Relaps aus, in den andern 50 % stellte sich ein solcher ein.

III. Gruppe: vom 7. Tage an verhält sich die Voraussage wie folgt.

Eine Dauer von 1$^1/_2$—2 Stunden (7. Tag) und auch später zieht Rückfälle stets nach sich, wogegen ein Anhalten der Reaktion von 1 Stunde Dauer, bis hiezu im Verlauf der Apyrexieen 58mal beobachtet, nie zu einem Relaps geführt; gleichzeitig konnte ich bemerken, dass, wenn die Stärke der spezifisch baktericiden Substanzen einmal am 7. Tage der Apyrexie auftrat, dieselbe Hochwertigkeit auch bis zum Schluss des Beobachtungstermins (14 Tage) angehalten. Es scheint somit, dass die Reaktionsdauer »1 Stunde« vom 7. Tage der Apyrexie an

den Ausdruck desjenigen Quantums von spezifisch-baktericiden Stoffen repräsentiert, welches unserem Organismus Schutz gegen ein weiteres Befallenwerden von der Febris recurrens gewährt.«

6. Serumtherapie.

Die ersten serotherapeutischen Versuche sind an Affen ausgeführt worden. Gabritschewsky infizierte gleichzeitig einen Pavian und einen Makaken. Nachdem am Morgen des 3. Tages bei beiden Spirochäten im Blute aufgetreten, spritzte er am Abend dem Makaken 5 ccm Serum mit dem baktericiden Koëffizienten At = 10,0 (Az = 2,0) von einem aktiv immunisierten Affen unter die Haut und wiederholte die Injektion am nächsten Morgen, da die Temperatur noch nicht abgesunken war. 12 Stunden später (resp. 24 Stunden nach der ersten Einspritzung) trat die Krisis ein, worauf das Tier dauernd gesund blieb. Der Anfall hatte somit 48 Stunden gewährt. Der unbehandelte Pavian machte einen 72stündigen Paroxysmus durch und hatte dann noch nach 5 Tagen einen leichten Rückfall von einigen Stunden. — Bardach benutzte in seinen Experimenten das Serum eines Blutes, welches einem Affen 4 Stunden nach der Krisis entnommen war, und injizierte davon 6 ccm einem andern Affen, als bei diesem soeben die Impfrecurrens zum Ausbruch kam. Tags darauf waren die Spirochäten aus dem Blute geschwunden und die Temperatur abgesunken; jedoch nach weiteren 6 Tagen stellte sich ein Rückfall von 36stündiger Dauer ein.

Obwohl beide Versuche nicht ganz einwandfrei sind, so lässt sich nach ihnen doch nicht die Möglichkeit eines therapeutischen Effektes durch apyretisches Serum ableugnen. Jedenfalls hat Gabritschewsky sich ermutigt gefühlt, zur Darstellung von Antispirochätenserum zu schreiten, indem er Pferden anfangs subkutan, späterhin intravenös spirochätenhaltiges Serum von seinen Patienten einspritzte. Unter dieser Behandlung stieg bei einem der Pferde der baktericide Koëffizient Az auf 129, bei einem zweiten erreichte er den Wert von 47, bei einem dritten endlich waren die baktericiden Eigenschaften nur schwach ausgesprochen.

Das Serum aller dieser drei Pferde hat Löventhal [15] zu einer Reihe therapeutischer Versuche an Recurrenskranken verwendet. Das stärkere Serum applizierte er in Dosen von 10 ccm, die schwächeren zu 20 ccm. Selbst nach wiederholten Einspritzungen wurden keine schädlichen Nebenerscheinungen beobachtet, welche man gezwungen wäre, dem Mittel an sich zur Last zu legen. Von 131 Patienten, bei denen das Serum zur Anwendung kam, sind nach Löventhals Angaben nur 84 »ausgiebig« behandelt worden. Hierbei hat es sich erwiesen, dass die besten Erfolge zu erzielen waren, wenn die Injektionen während der ersten Apyrexie ausgeführt wurden, und zwar am 3. Tage (»weil sich alsdann die spezifisch-baktericiden Stoffe zu vermindern anfangen« scil. im Blute der Patienten) und sodann am 5. Tage. Hierdurch soll dem Eintreten eines Relapses vorgebeugt werden, so dass man hier füglich in gewissem Sinne von Serumprophylaxe sprechen könnte.

Inwieweit es Löventhal gelungen ist, diesen Zweck zu erreichen, mag folgende Tabelle illustrieren, in welcher die Zahl der Anfälle bei 83 der soeben erwähnten ausgiebig behandelten Patienten und bei 140 gleichzeitig ohne Serumbehandlung belassenen Rekurrentikern derselben Epidemie einander gegenübergestellt sind.

Es hatten	von den nicht mit Serum Behandelten	von den mit Serum Behandelten
1 Anfall	18 Patienten = 12,8 %	39 Patienten = 47,0 %
2 Anfälle	46 » = 32,9 »	31 » = 37,3 »
3 »	65 » = 46,5 »	11 » = 13,1 »
4 »	10 » = 7,1 »	1 » = 1,3 »
5 »	1 » = 0,7 »	1 » = 1,3 »

Eine Verschiebung des Prozentsatzes zu Gunsten der Fälle von Recurrens sine recursu kann bei Betrachtung dieser allerdings nicht sehr umfangreichen Statistik in der That kaum in Abrede gestellt werden.

Litteratur.

[1] Rudolph Albrecht, Beitrag zur Kenntniss u. Entwickelung der Spirochäte Obermeieri. Deutscher Arch. f. klin. Med., 1881, Bd. 29. — [2] J. Bardach, Recherches sur la fièvre récurrente. Ann. Pasteur, 1899, vol. 13. — [3] P. Baumgarten, Lehrbuch der patholog. Mykologie, 1886, Bd. 1. — [4] G. Gabritschewsky, Les bases de la sérothérapie de la fièvre récurrente. Ann. Pasteur, 1896, t. 10; dasselbe russisch, Arch. russ. de Path., 1896, t. 2. — [4a] Ders., Réponse à M. Metschnikoff. Ann. Pasteur, 1897, t. 11. — [5] Ders., Beiträge z. Pathologie u. Serotherapie d. Spirochäteninfektion. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt. 1898, Bd. 23; dasselbe russisch, Arch. russ. de Path., 1898, t. 5. — [6] Ders., Medicinische Bakteriologie, 2. Aufl., St. Petersburg (russ.), 1903. — [7] L. Heydenreich, Ueber den Parasiten des Rückfallfiebers u. s. w., Dissert. St. Petersburg (russ.), 1876; — Klinische u. microskop. Untersuchungen über den Parasiten des Rückfalltyphus u. s. w., Berlin (Hirschwald), 1877. — [8] N. A. Iwanoff, Zur Frage v. d. künstl. Immunität bei Rückfallfieber. Dissert. St. Petersburg (russ.), 1897. — [8a] Ders., Ein neuer Beitrag zur Phagocytenlehre. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., 1897, Bd. 22. — [9] Justin Karliński, Zur Aetiologie des Recurrenstyphus. Ibid., 1902, Bd. 31, Orig. — [10] J. A. Kudrin, Ueber d. Veränderung der morphol. Zusammensetzung des Blutes b. Typh. recurrens. Dissert. St. Petersburg (russ.), 1898. — [11] Laptschinsky, Blutkörperchenzählungen bei einem Recurrenskranken. Centralbl. f. med. Wiss., 1875. — [12] M. Litten, Die Recurrens-Epidemie in Breslau i. J. 1872—73. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1874, Bd. 13. — [13] Hugo Löventhal, Serodiagnose d. Febr. recurr. während d. Apyrexie. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 35. — [14] Ders., Seroprognose d. Febr. recurr. w. d. Apyrexie. Ibid., 1897, Nr. 38. — [15] Ders., Serotherapie d. Febr. recurr. Ibid., 1898. — [16] Ders., Compt. rend. du XII Congrès internat. de méd., Moscou en 1897, t. 3, 1899. — [17] A. A. Melkich, Beiträge zur Pathogenese des Rückfalltyphus (russ), Arch. russ. de Path. 1900, t. 10, und Dissert. Kasan, 1901. — [18] Elias Metschnikoff, Ueber den Phagocytenkampf beim Rückfalltyphus. Virchows Arch., 1887, Bd. 109. — [19] Ders., Quelques remarques à propos de l'article de M. Gabritchewsky sur la fièvre récurrente. Ann. Pasteur,, 1896 t. 10. — [20] Ders., Réponse etc. Ibid., 1897, t. 11. — [21] J. Moczutkowsky, Materialien z. Path. u. Therap. d. Rückfallstyphus. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1879, Bd. 24. — [22] Ders., Beobacht. über Rückfalltyphus. Ibid., 1882, Bd. 30. — [23] N. Ouskow (Uskoff), Zur Morphologie d. Blutes b. Febr. recurr. (russ.). Hospitalzeit. Botkins, 1890. — [23a] Ders., Réponse à quelques questions de clinique etc. Arch. d. sc. biolog. (St. Petersbourg), 1893, t. 2. — [24] Richard Pfeiffer, Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Woch., 1896. — [25] Ponfick, Anatom. Studien über d. Typh. recurr. Virchows Arch., 1874, Bd. 60. — [26] K. M. Rutkewitch, Zur Serodiagnose des Typh. recurr. während d. Apyrexie (russ.). Arch. russ. de Path., 1898, t. 6. — [27] J. G. Sawtschenko, Zur Immunitätsfrage. Ibid., 1900, t. 9. — [28] Sawtschenko & Melkich, Etude sur l'immunité dans la fièvre récurrente. Ann. Pasteur, 1901, t. 15. — [29] G. P. Seiliger, Zur Pathol. u. Therapie des Rückfalltyphus. Dissert. St. Petersburg (russ.), 1897. — [30] J. Soudakewitsch, Recherches sur la fièvre récurrente. Ann. Pasteur, 1891, t. 5. — [31] J. Tictin, Zur Frage über d. Bedeutung der Milz b. Febr. recurr. Medic. Rundschau (russ.), 1893, Bd. 40. Dasselbe, deutsch Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., 1894, Bd. 15. — [32] Ders., Zur Lehre vom Rückfalltyphus. Medic. Rundschau (russ.), 1897, Bd. 47. — [33] Ders., ibid., 1897, Bd. 48. — [34] Ders., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., 1897, Bd. 21.

II. Gänsespirochaete.

Spirochaete anserina (Sacharoff).

Der Meinungskampf, welcher in der Immunitätslehre beim Rückfallfieber geführt wird, spiegelt sich auf dem entsprechenden Gebiet bei der Spirochätenseptikämie (Gabritschewsky) oder Spirillose (Cantacuzène) der Gänse wieder.

Die Bildung spezifischer Antikörper. Gabritschewsky hat das Blut infizierter Gänse in der oben (S. 1129) beschriebenen Weise täglich untersucht und dabei gefunden, dass während der beiden ersten Krankheitstage sich die Spirochäten extravaskulär in den sie beherbergenden Blutproben bei 37° C 48—60 Stunden, bei 16° C 120—192 Stunden lebend erhalten. An den beiden folgenden Tagen, zur Zeit der stärksten Vermehrung der Spirochäten, sinkt ihre Lebensdauer in vitro etwa um die Hälfte; zugleich kommt es zur Knäuelbildung, welche Gabritschewsky für den Ausdruck einer im zirkulierenden Blute stattfindenden Agglutination hält. Von nun an bis zum endgiltigen Schwinden der Spirochäten gehen die letzteren in den Präparaten immer schneller zu Grunde, schließlich sogar in wenigen Minuten. Ihr Untergang äußert sich nicht nur im Sistieren der Bewegung, sondern sogar in völliger Auflösung im Blutplasma. Unter dem Mikroskop lässt sich verfolgen, wie ein 40—60 μ großer Knäuel von innen nach außen sozusagen eingeschmolzen wird, bis von ihm nichts weiter übrigbleibt als ein kleines Häufchen einer unbestimmten körnigen Masse. Nach Gabritschewsky tritt die Agglutination früher ein, als die baktericiden und bakteriolytischen Erscheinungen. Die Baktericidität des Blutes hält sich noch lange nach überstandener Krankheit, während die Bakteriolyse nur zur Zeit der Krisis besteht. Eine Erklärung für diese letztere Thatsache sieht Gabritschewsky in dem von ihm festgestellten Umstande, dass der Spirochätenschwund von einer bedeutenden Leukocytose des Blutes begleitet wird. Die bakteriolytischen Elemente sollen den Leukocyten entstammen. — Um die Verteilung der baktericiden Substanzen im Organismus zu studieren, prüfte er die Wirkung etlicher Bestandteile desselben auf die Spirochäten und fand, dass das Blut im allgemeinen die größte Baktericidität besitzt, jedoch auch dieses in wechselndem Grade, je nachdem es aus dem Herzen, der Pfortader oder der Milzvene entnommen ist; selbst das arterielle und venöse Herzblut zeigen bisweilen in dieser Beziehung Verschiedenheiten. Bedeutend schwächer wirken der Humor aqueus, die Pulpa der Leber, der Milz, des Knochenmarkes, der Nieren. Hiermit bringt Gabritchsewsky die weitere Beobachtung in Zusammenhang, dass die Spirochäten vor ihrem Auftreten im Blut schon in der Milz und der Leber, nach ihrem Schwinden aus dem Kreislauf noch in der Milz und dem Knochenmark angetroffen werden können, also dort, wo die geringere Baktericidität besteht. Wenn Gabritschewsky auch in den Antikörpern die Hauptwaffe des Organismus gegen die Spirochäten sieht, so ist er doch entfernt davon, einen direkten Zellkampf in Abrede zu stellen, nur dass er ihm eine relativ untergeordnete Rolle zuweist.

Diesen Ansichten Gabritschewskys tritt Cantacuzène auf das entschiedenste entgegen. Er leugnet durchaus jede Abhängigkeit der Agglutination, Immobilisierung oder Auflösung der Spirochäten von irgend welchen bestimmten Krankheitsperioden. Nach seinen Erfah-

rungen verraten alle diese Erscheinungen keinerlei Gesetzmäßigkeit, welche auf eine Beeinflussung des Krankheitsprozesses durch die Bildung von Antikörpern schließen ließe. Er erkennt nur eine Regel an, nämlich dass die Spirochäten in denjenigen Präparaten am schnellsten zu Grunde gehen, in denen sie am zahlreichsten vorhanden sind, also in den Blutproben aus der Mitte der Krankheit, und vermutet, dass ihre Vernichtung gewissen toxischen Stoffen zuzuschreiben ist, welche ihnen selbst entstammen. Einen Beweis hierfür sieht er darin, dass durch Verdünnung des Blutes eine relative Verlängerung der Lebensdauer der Spirochäten in vitro erreicht werden kann. Ueberhaupt entstehen nach seiner Ueberzeugung alle von Gabritschewsky beschriebenen und von ihm selbst ebenfalls außerhalb des Organismus beobachteten Untergangsphänomene der Spirochäten ausschließlich in vitro und haben nichts mit den im Körper des Tieres sich abspielenden Prozessen gemein. Von seinen Argumenten für eine solche Auffassung seien hier nur zwei erwähnt: erstens ist es ihm niemals gelungen, weder im Blut noch in den Organen Anzeichen extracellulären Zerfalles von Spirochäten zu entdecken, zweitens fand er, dass die Spirochäten in dem Kiel ausgerupfter junger Flügelfedern (d. h. unter mehr oder weniger natürlichen Bedingungen) sich noch lange frei und beweglich erhalten, wenn sie im hängenden Tropfen aus derselben Quelle schon längst dem Untergang verfallen sind.

Phagocytose. Die gesamte Aufgabe der Befreiung des Organismus von den Gänsespirochäten fällt nach Cantacuzène ausschließlich den Phagocyten zu und zwar wiederum nur den großen mononuklearen Makrophagen mit bläschenförmigem Kern und sehr reichlichem Protoplasma. Vom dritten Tage der Erkrankung an werden diese Zellen in der Milz bereits bei der Arbeit angetroffen. Anfänglich verrichten sie dieselbe wenig energisch: die Spirochäten liegen vereinzelt im Protoplasma eingeschlossen und massenhaft frei in der Umgebung. Allmählich steigt die Gewöhnung der Phagocyten, wie Cantacuzène nicht nur aus der Abnahme der Zahl freier Spirochäten, sondern auch aus dem Auftreten von Verdauungsvakuolen im Inneren der Phagocyten schließt. Diese Vakuolen können enorme Dimensionen annehmen und sogar zu Verwechslungen mit Kapillarlumen Veranlassung geben. In ihrem Inneren geht die Massenvernichtung der Spirochäten vor sich. Im Knochenmark beginnt der gleiche Prozess bedeutend später und verläuft weniger energisch. In keinem anderen Organ ist etwas von Phagocytose beobachtet worden und ebensowenig im Blut. Die auffallendste Thatsache ist das völlige Unbeteiligtbleiben der Polynuklearen. Cantacuzène ist geneigt, hierin eine Erklärung für den Exitus letalis nach glücklich beendetem Spirochätenschwunde zu sehen, insofern als in solchen Fällen die Mononuklearen nicht imstande sind, allein das Toxin der von ihnen zerstörten Spirochäten unschädlich zu machen.

Immunität.

Natürliche Immunität. Wie bereits (Bd. III, S. 104) angeführt, sind nur die Gänse, Enten und ganz jungen Küchel sehr empfänglich für die Spirochaete Sacharoffs, erwachsene Hühner in bedeutend geringerem Grade, während alle übrigen daraufhin geprüften Tiere (Tauben, Sperlinge, Affen, Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Pferd, Maultier, Frösche) und ebenso der Mensch sich als immun erwiesen haben. Diese natürliche Immunität wird von Gabritschewsky auf die Fähigkeit zu-

rückgeführt, sofort nach stattgehabter Infektion die zur Vernichtung der Spirochäten erforderlichen spezifischen baktericiden Substanzen zu produzieren; denn es gelang ihm bei einem Pferde durch Injektion von spirochätenhaltigem Gänseserum das in vitro ursprünglich nicht baktericide Blut zu »aktivisieren«. Cantacuzène teilt dagegen (freilich ohne weiteren Kommentar, einen Versuch mit, in welchem er einer von Natur immunen Gans Spirochäten injiziert und 4 Stunden darauf in dem Exsudat der Injektionsstelle dieselben in zwei Polynuklearen eingeschlossen gefunden hatte.

Erworbene und künstliche Immunität. Einmaliges Ueberstehen der Krankheit schützt die Gänse nicht nur vor Rezidiven, sondern auch vor erneuter Ansteckung. Um zu ergründen, worauf diese Festigkeit beruht, führte Gabritschewsky Gänsen nach überstandener Erkrankung und ebenso normalen, nicht immunen Gänsen Spirochäten unter die Haut ein. Bei ersteren waren nach 20 Minuten in dem Exsudat der Injektionsstelle keine Spirochäten wiederzufinden, wohl aber noch bei den normalen Tieren. Das Exsudat selbst (ebenso wie subkutane Lymphe, welche vor diesem Versuch durch Einführen von Glasröhrchen in das Unterhautzellgewebe gewonnen worden war) zeigte hohe Baktericiditát bei den immunen Tieren, war dagegen inaktiv bei den normalen. Anders verhielten sich die Dinge bei Gänsen, die eine präventive Einspritzung von Antispirochätenserum (vom Pferde) erhalten hatten. Hier konnte die Immunität nicht auf die Anwesenheit von Antikörpern an der Infektionsstelle zurückgeführt werden, denn die Spirochäten blieben lange Zeit unverändert im Unterhautzellgewebe, und die aus demselben entnommene Lymphe zeigte in vitro nur schwache baktericide Fähigkeiten; erst als das Blut hohe Baktericiditát erworben hatte, teilte sich diese auch dem Exsudat am Infektionsort mit. Eine Intervention der Phagocytose schließt Gabritschewsky auch in diesem Falle aus; er nimmt vielmehr an, dass die »passiv immunisierten« Tiere den nicht immunisierten gegenüber nur den Vorzug besitzen, schnell genug auf den Reiz des Ansteckungsstoffes hin die spirochätenfeindlichen Substanzen in ihrem Organismus zu produzieren.

Serumtherapie. Wie beim Rückfallfieber, so hat auch bei der Spirochätenerkrankung der Gänse die therapeutische Anwendung spezifischen Serums bisher nur unbefriedigende Resultate ergeben. Gabritschewsky verwandte zu seinen Versuchen das Serum eines Pferdes, dem er im Laufe zweier Wochen 4mal zu 30—40 ccm spirochätenhaltigen Gänseserums (gemischt mit 50—100 ccm physiol. Kochsalzlösung) intravenös beigebracht hatte. Therapeutisch erwies es sich in Dosen von 3—6 ccm nur dann wirksam, wenn es den infizierten Gänsen vor dem Erscheinen der Spirochäten im Blute eingespritzt wurde. Dagegen ergaben die serophylaktischen Experimente durchaus ermutigende Resultate. Die Dosis von 2 ccm Serum pro erwachsene Gans verlieh für 3—4 Wochen Schutz; wurden aber die Tiere am Tage nach der Serumeinspritzung noch mit virulenten Spirochäten infiziert (»Aktivisierung der passiven Immunität«), so hafteten weitere Ansteckungsversuche bei ihnen nicht mehr (Beobachtung bis 113 Tagen). Daher empfiehlt Gabritschewsky ein solche doppelte Behandlung als rationelles Verfahren zur Bekämpfung der Spirochätenepizootie.

Nachtrag zu Bd. III, S. 101: Ducloux hat die Spirochätenseuche 1903 unter den Gänsen in Tunis beobachtet.

Litteratur.

Cantacuzène, J., Recherches sur la spirillose des oies. Ann. Pasteur, 1899, t. 13.
Ducloux, Sur la spirillose des oies. Bull. d. l. soc. centr. de méd. vétér., 1903.
Gabritschewsky, G., Beiträge zur Pathologie und Serotherapie der Spirochäten-Infektionen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., 1898, Bd. 23, und Arch. russ. de Path., 1898, t. 5.
Sacharoff, N., Spirochaeta anserina et la septicémie des oies. Ann. Pasteur, 1891, t. 5.

III. Hühnerspirochaete.

Spiroch. gallinarum (Marchoux & Salimbeni).

In und um Rio de Janeiro richtet eine Seuche unter den Hühnern, besonders unter den Rassehühnern, große Verheerungen an. Als ihre Ursache haben Marchoux & Salimbeni (1903) eine Spirochätenart erkannt und der Krankheit den Namen Spirillose der Hühner beigelegt. Einige weitere Studien über diese Infektion sind von Levaditi ausgeführt worden*).

Das Krankheitsbild. Unter natürlichen Bedingungen ist das erste Symptom Durchfall. Darauf hören die Tiere auf zu fressen und verfallen in Somnolenz. Ihr Gefieder ist gesträubt, der Kamm blass. Sie legen keine Eier mehr. Wird der Zustand schlechter, so legen sie sich nieder, den Kopf auf den Boden. Der Tod tritt plötzlich in einem Krampfanfall ein. Bisweilen verläuft die Krankheit chronisch. Nach einer scheinbaren Erholung wird das Tier wieder traurig und liegt mit gelähmten Beinen da. Die Lähmung greift nach einigen Tagen auch auf die Flügel über. Unter bedeutender Abmagerung und Kachexie erfolgt der Tod in 8—15 Tagen. In anderen Fällen genesen die Hühner völlig nach der ersten Krankheitsperiode, viel seltener nachdem bereits Lähmungserscheinungen eingetreten waren.

Die Körpertemperatur beträgt vom Beginn der Krankheit an 42—43° und bleibt auf dieser Höhe während der ganzen ersten Periode (d. i. 4—5 Tage), darauf sinkt sie unter 41°, um im Falle der Genesung bald zur Norm zurückzukehren. Sie bleibt niedrig, wenn Kachexie eintritt, und im Moment des Todes besteht Hypothermie.

Bei Hühnern, welche in der akuten Periode gefallen sind, findet man die Milz um das Dreifache vergrößert, die Leber stark geschwollen, mehr oder weniger deutlich verfettet, bisweilen von einigen nekrotischen Herden durchsetzt. Die übrigen Organe sind augenscheinlich nicht wesentlich verändert. Der Herzbeutel enthält oft ein Fibringerinnsel. Das Herzblut ist flüssig, weinhefefarben.

Während der ersten Krankheitsperiode enthält das Blut Spirochäten in größerer oder geringerer Menge, je nach dem Zustande des Tieres.

Nach künstlicher Infektion, welche mit parasitenhaltigem Blute bei subkutaner, intramuskulärer und intraperitonealer Impfung gelingt, steigt die Körpertemperatur der Hühner schon in wenigen Stunden über 42°. Am folgenden Tage stellt sich Durchfall, Niedergeschlagenheit und Appetitverlust ein. Die Temperatur erreicht 43° oder sogar mehr, bleibt 3 bis 4 Tage auf dieser Höhe und sinkt dann unter 41°, bisweilen auch unter 40°.

*) Die Mitteilung Levaditis ist erschienen, als das Manuskript dieses Aufsatzes bereits abgeschlossen war. Daher ist es mir aus äußeren Gründen nicht möglich, auf alle interessanten Details seiner Arbeit einzugehen.

Geht der Fall in Heilung über, so bessert sich der Allgemeinzustand: der Gewichtsverlust, welcher von Beginn der Krankheit an ein sehr rapider gewesen ist, hält an, die Temperatur kehrt zur Norm zurück und bald stellt sich völlige Genesung ein. Immerhin gewinnt das Tier sein ursprüngliches Gewicht erst nach 12—15 Tagen wieder.

Wenn die Krankheit die chronische Form annimmt, so sinkt das Gewicht weiter, die Temperatur bleibt subnormal, es tritt Paralyse und bald der Tod ein. Diese Periode kann 12—15 Tage dauern. Bei der Sektion findet man dann alle Organe, selbst Leber und Milz, atrophiert. Die Genesung eines bereits gelähmten Tieres geht sehr langsam und schwierig von statten.

Die Spirochäte und ihr Verhalten im Organismus. Ueber die Morphologie der Spiroch. gallinarum machen Marchoux & Salimbeni keine genaueren Angaben. Ihre Versuche, sie auf den üblichen Nährmedien aus dem Blut oder den Organen zu züchten, sind resultatlos verlaufen. Ueber das Verhalten der Spirochäte im Organismus erfahren wir, dass sie nach künstlicher Infektion schon vor Ablauf von 24 Stunden in geringer Zahl im Blute der Hühner auftritt (nach Levaditi ist dieses nur bei den kleinen Vögeln der Fall, bei Hühnern dagegen nicht vor Ablauf zweier Tage). Die einzelnen Individuen sind rigide und bewegen sich schnell vorwärts, indem sie sich korkzieherartig um ihre Axe drehen. Mit zunehmender Menge vereinigen sie sich zunächst zu kleinen lockeren Gruppen, welche darauf immer dichter und umfangreicher werden. Gleichzeitig nimmt die Lebhaftigkeit ihrer Bewegung ab; sie schwanken hin und her wie eine Peitsche und verbiegen sich derart, dass sie 0- und 8förmige Gestalt annehmen. Weiterhin verwickeln und verfilzen sie sich ineinander, wobei sie nur noch träge Bewegungen ausführen. Sehr bald nachdem die Bildung der großen Haufen zustande gekommen ist, tritt die Krisis ein, in akuten Fällen kurze Zeit darauf auch der Tod, welcher bisweilen sogar mit dem Moment der Haufenbildung zusammenfällt. Dass es sich hier nicht um eine Agglutination der Spirochäten handelt, hat Levaditi durch mikroskopische Beobachtung des Blutes bei 38° festgestellt, wobei er die Haufen in 4—35 Minuten sich wieder in einzelne freibewegliche Spirochäten auflösen sah. Er ist überhaupt der Ansicht, dass die Haufenbildung nicht in vivo stattfindet, sondern erst während der Anfertigung der Blutpräparate. Ferner giebt er folgende interessante Details über das Schicksal der Spirochäten im Organismus der infizierten Tiere. Werden die Spirochäten in das Unterhautzellgewebe inokuliert, so verschwinden sie daraus sehr allmählich, ohne dass etwas von einer Phagocytose zu bemerken ist. In der Inkubationszeit zwischen dem Verschwinden der Spirochäten von der Infektionsstelle und ihrem Auftreten im Blute befinden sie sich in der Milz und der Leber, wo sie sich durch Querteilung vermehren. Sobald sie im Blute erscheinen, erleidet dieses auch anderweitige morphologische Veränderungen: es tritt eine starke Leukocytose, besonders eine Vermehrung der Polynuklearen zu Tage, ferner fällt die Basophilie der Erythrocyten auf, sowie die Gegenwart großer, nicht granulierter Mononuklearen, welche wahrscheinlich aus der Milz stammen. Die Spirochäten bleiben bis zu ihrem Schwund völlig unverändert, vor allem bestreitet Levaditi ihre extracelluläre Zerstörung auf das entschiedenste; vielmehr werden sie um die Zeit der Krisis durch Phagocytose vernichtet, welche Levaditi in der Milz und im Knochenmark direkt nachgewiesen hat.

Als praktisch wichtig sei hier noch erwähnt, dass die Spirochäten in die Fäkalien der kranken Hühner übergehen und mit diesen ausgeschieden werden können.

Verhalten der Spirochäten außerhalb des Organismus. Die Entdecker der Hühnerspirochäte stellten fest, dass dieselbe außerhalb des Organismus im Blut, Gewebssaft und in den Dejektionen nicht länger als 48 Stunden beweglich und infektiös bleibt, gleichviel, ob sie bei Zimmertemperatur oder im Brutschrank (37°) aufbewahrt wird. Die gleiche Einbuße erleidet sie in 5 Minuten, wenn sie auf 55° erwärmt wird. Nur im Digestionsapparat einer Acarusart, der Argas, bewahrt sie sehr lange (5 Monate) ihre Lebens- und Ansteckungsfähigkeit, wobei indes die Frage noch offensteht, in welcher Form sie sich hier konserviert.

Verbreitungsweise. Unter natürlichen Bedingungen scheinen die soeben genannten Argas die Hauptrolle in der Ausbreitung der Krankheit zu spielen, indem sie das spirochätenhaltige Blut, welches sie den kranken Tieren entziehen, monatelang virulent in ihrem Innern erhalten, um es darauf an gesunde Hühner bei dem Saugakt weiterzuverimpfen. Außerdem kommt noch der Umstand in Betracht, dass auch eine Infektion per os nach den Versuchen von Marchoux & Salimbeni möglich ist, was um so mehr Beachtung verdient, als nicht nur das Blut der kranken Hühner, welches durch zufällige Wunden sich dem Futter beimischen kann, sondern auch ihre Ausleerungen die Krankheitserreger beherbergen.

Uebertragbarkeit auf andere Tiere. Was zunächst die Uebertragung der Krankheit auf gesunde Hühner anbetrifft, so gelingt dieselbe offenbar nicht immer, wie aus der Bemerkung hervorgeht: »Fast niemals haben wir ein junges Huhn gefunden, welches absolut unempfänglich gewesen wäre.«

Schon unter natürlichen Bedingungen bleibt auch das übrige Geflügel nicht verschont, welches den verseuchten Hühnerhof mitbewohnt. Außerdem ist experimentell folgendes festgestellt.

Junge Küchel lassen sich sehr leicht infizieren. Die Symptome sind die gleichen wie beim erwachsenen Huhn, jedoch erscheint der Allgemeinzustand besser, und bis kurz vor dem Tode folgen die Küchel dem Ruf der Henne und picken ihr Futter. Nach Levaditi gehen sie 2—8 Tage nach der Infektion zu Grunde, ohne jemals eine Krisis durchzumachen.

Die Gans ist sehr empfänglich. Sie stirbt in 5—6 Tagen mit allen Anzeichen einer schweren Infektion. Die Spirochäten sind sehr zahlreich in ihrem Blut.

Ente und Perlhuhn sind nach Marchoux & Salimbeni gleichfalls der Krankheit zugänglich, offenbar aber in geringem Grade; jedenfalls gelang es Levaditi nicht Perlhühner zu infizieren.

Tauben zeigen nach Einspritzung infektiösen Blutes zwar eine vorübergehende Temperatursteigerung und eine gewisse Niedergeschlagenheit, aber Spirochäten sind niemals in ihrem Blute zu finden. Werden sie jedoch durch Vermittlung von Argas infiziert, so weisen sie nach 7 Tagen Spirochäten im Blute auf und gehen an den Folgen der Krankheit zu Grunde.

Bei Turteltauben und Sperlingen haftet die Ansteckung sehr leicht und verläuft tödlich, desgleichen bei einem Vogel, den Levaditi

als »capucin« bezeichnet. Ferner sind nach letztgenanntem Forscher noch empfänglich die Lerche, der Domino und der Reisvogel.

Das Meerschweinchen erscheint unempfindlich gegen die Einspritzung infektiösen Hühnerblutes in beliebiger Menge; nur bisweilen bildet sich ein Schorf an der Injektionsstelle.

Zwei Affen der alten Welt haben sich als immun erwiesen. Bei dem einen von ihnen entstand zwar an der Impfstelle ein umfangreiches Oedem, welches sich 2 Tage lang hielt, aber es waren in demselben niemals Spirochäten zu finden.

Immunität. Nach überstandener Krankheit, sowohl unter natürlichen, als auch unter künstlichen Bedingungen, erwerben die Hühner eine dauernde Immunität und zwar schon vom Moment der Krisis an. Rezidive sind niemals beobachtet worden.

Die abgetöteten resp. abgeschwächten Spirochäten besitzen gleichfalls immunisierende Eigenschaften, wie aus folgenden Versuchen von Marchoux & Salimbeni hervorgeht. Schon während das Serum im frisch entnommenen Blute sich vom Gerinnsel trennt, ballen sich die Spirochäten zusammen, bewahren aber ihre Beweglichkeit und Ansteckungsfähigkeit. Diese beiden Eigenschaften schwinden gegen Ende des zweiten Tages. Derartiges spirochätenhaltiges Serum, 4 Tage bei Zimmertemperatur oder im Thermostaten bei 37° aufbewahrt, wurde gesunden Hühnern injiziert. Diese erwarben, ohne zu erkranken, völlige Immunität gegen eine nachfolgende virulente Infektion. Derselbe Effekt wurde mit frischem spirochätenhaltigen Serum erzielt, welches 5 bis 10 Minuten lang auf 55° erwärmt worden war. Marchoux & Salimbeni lassen die Frage offen, ob die immunisierende Wirkung den abgeschwächten Spirochäten, oder gewissen im Serum gelösten Substanzen, oder aber beiden Faktoren zuzuschreiben ist. Denn einerseits waren sowohl die vom Serum befreiten unbeweglichen Spirochätenleiber, als auch das filtrierte parasitenfreie Serum an sich imstande, Immunität zu verleihen. Andererseits erwies es sich, dass frisches infektiöses Serum 20 Minuten lang auf 55° erwärmt gänzlich inaktiv wird, während spirochätenfreies Serum, 1/4 Stunde lang in der gleichen Weise behandelt, noch einen bedingten Schutz verleiht, insofern, als ein Huhn, dem es injiziert wurde, bei der nachfolgenden Infektion zwar keine Spirochäten im Blute erkennen ließ, aber dennoch in 2 Wochen an Kachexie zu Grunde ging.

Das Serum immuner Hühner, d. h. solcher, welche eine einmalige Infektion überstanden haben, besitzt ausgesprochene präventive Fähigkeiten und zwar sowohl, wenn es 48 Stunden vor dem virulenten Material, als auch, wenn es mit demselben in Mischung eingespritzt wird. Dahingegen haben Marchoux & Salimbeni an diesem Serum keine kurativen Eigenschaften konstatieren können. Levaditi ist bei Bearbeitung dieser Frage zu folgenden Resultaten gekommen. Spritzte er kranken Hühnern Immunserum in die Vene, so gingen sie fast immer sehr schnell zu Grunde, weil sich bei ihnen im Blute große echte Agglutinate von Spirochäten und Agglomerate weißer Blutkörperchen bildeten, die durch Verschluss von Kapillaren die Funktion lebenswichtiger Organe störten. Bei denjenigen kranken Tieren jedoch, welche eine geringe Serumdosis glücklich überstanden, trat die Krisis nach 3—4 Stunden und jedenfalls früher ein, als sie ohne therapeutischen Eingriff zu erwarten stand. Sie unterschied sich zwar klinisch in nichts

von der spontanen Krisis, war aber dadurch ausgezeichnet, dass sie von Phagocytose (Makrophagen) im zirkulierenden Blute begleitet war.

Agglutination. Das Material zu den Experimenten wurde in der Weise gewonnen, dass von dem Blutserum kranker Hühner nur die oberen Schichten benutzt wurden, welche keine Spirochätenhaufen, sondern nur einzelne freibewegliche Exemplare enthielten. Die Mischung mit dem Serum immuner Hühner geschah zu gleichen Teilen. Zur Kontrolle dienten Mischungen mit physiologischer Kochsalzlösung und mit destilliertem Wasser, aber leider nicht mit normalem Hühnerserum. Beobachtungszeit im hängenden Tropfen — 1 Stunde. Immobilisation und Agglutination, aber ohne Zerfall in Körnchen und ohne Auflösung der Spirochäten, trat nur in den Gemischen mit Immunserum auf.

Litteratur.

Marchoux, E. & Salimbeni, A., La spirillose des poules. Ann. Pasteur, 1903, t. 17.
Levaditi, C., Contribution à l'étude de la spirillose des poules, ibid., 1904, t. 18.

IV. Rinderspirochaete.

Spirochaete Theileri.

Bisher ist die Rinderspirochaete erst 4mal zufällig im Blute von Rindern, welche in Afrika an anderen Blutparasiten litten, angetroffen worden*). Zum ersten Mal sah sie Theiler in Transvaal 1902 in spärlicher Zahl neben einer ebenfalls von ihm entdeckten pathogenen Trypanosomenart. Im folgenden Jahre fand er sie reichlicher im Blute zweier Rinder derselben Gegend, welche an der Pyrosomose »Redwater« zu Grunde gingen. Endlich hat Ziemann 1903 Spirochäten bei einem gleichfalls an Pyrosomose erkrankten Kalbe in Kamerun beobachtet. Beide Forscher haben ihre Nachrichten, Theiler auch seine Präparate an Laveran eingeschickt, dessen Berichten an die Pariser Akademie der Wissenschaften wir nachstehende Daten entnehmen.

Laveran nimmt an, dass den Spirochäten **pathogene Bedeutung** zukommt und spricht von einer Spirillose der Rinder. Hierbei stützt er sich auf den Umstand, dass bei einem der betreffenden Rinder die Pyrosomen vor dem Tode vollkommen geschwunden, bei dem anderen nur noch äußerst spärlich vorhanden waren, und ferner, dass Theiler bei der Sektion beider Tiere, außer den für Redwater charakteristischen Veränderungen, eine enorme Hydrämie mit Ergüssen in alle serösen Höhlen konstatieren konnte.

Im frischen Blut zeigen die Spirochäten sehr lebhafte und mannigfache **Eigenbewegungen,** welche, wie Theiler sich ausdrückt, nach allen Richtungen hin ausgeführt werden.

In getrockneten Präparaten gelingt die **Färbung** sehr gut nach der Methode von Laveran (Silberoxyd-Methylenblau, Eosin, Tannin), ferner

*) Nur der Vollständigkeit halber sei hier eine Mitteilung von Djatschenko erwähnt, welcher angiebt, bei einem an Hämoglobinurie leidenden und auf der Höhe der Krankheit getöteten Ochsen aus Milz und Leber Spirochäten auf den üblichen Nährmedien herausgezüchtet zu haben. Er legt diesen Mikroben nach der örtlichen (Kaukasus) Bezeichnung der Krankheit den Namen Spirillum Tschichir bei. Sowohl die Untersuchung selbst, als auch ihre Beschreibung sind dermaßen unzulänglich, dass es schlechterdings unmöglich ist, sich auch nur annähernd ein Bild davon zu machen, womit es der Untersuchende zu tun gehabt hat.

mit Thionin, Karbolfuchsin, Anilinwassergentianaviolett, aber nicht nach GRAM.

Morphologisch tragen die Parasiten alle Merkmale der Spirochäten. Die Zahl der Windungen schwankt je nach der Länge des Individuums. Die Enden sind spitz ausgezogen. Die Länge der größten Exemplare beträgt 20—30 μ, ihre Breite im Mittelteil $^1/_4$—$^1/_3$ μ. Neben diesen typischen Spirochäten finden sich auch viele kleinere, welche bisweilen nur 8 μ lang sind und ein sehr verschiedenes Aussehen darbieten. Bald ist die spiralige Form wohlerhalten, bald sind sie mehr oder weniger gestreckt und in mannigfacher Weise verbogen. Oft kommt durch die Verbiegung eine so regelmäßige Kreisform zustande, dass die Deutung des Bildes, wenn die Enden nicht hervorstarren, Schwierigkeiten bereiten könnte; es existiert aber eine Reihe von Uebergangsbildern. Einfache Knoten- und 8-Formen sind nicht selten. Geißeln lassen sich an den Spirochäten durch Färbung nicht nachweisen.

Phagocytose hat LAVERAN an keinem der Präparate entdecken können. Die Zahl der Leukocyten war überhaupt nicht merklich vermehrt.

Litteratur.

LAVERAN, A., Au sujet de deux Trypanosomes des Bovidés du Transvaal. Compt. r. de l'Ac., 1902, t. 135. — Ders., Sur la spirillose des Bovidés; ibid., 1903, t. 136.

DJATSCHENKO, E., Zur Frage über den Erreger der toxämischen Hämoglobinurie bei dem Vieh in Kuban (Russland). Centralbl. f. Bakt., 1. Th., 1904, Bd. 35, Orig.

XXVIII.

Staphylokokkenimmunität.

Von

Prof. M. Neisser

in Frankfurt a. M.

1. Aktive Immunität.

Bereits 1888 zeigten Richet & Héricourt[1], dass es eine aktive Staphylokokkenimmunität giebt, eine Thatsache, die seitdem vielfache Bestätigung erfahren hat. Es ist nicht besonders schwer, einem Tier durch allmähliche Gaben toter oder abgeschwächter Kulturen eine aktive Immunität gegenüber lebenden Staphylokokken und zwar gegenüber sehr großen Mengen zu verleihen. Allerdings ist bei jeder Staphylokokkenimmunisierung Geduld und nur langsames Vorwärtsschreiten geboten, wenn nicht die Tiere eingehen sollen. Auch dann kommen noch Todesfälle durch Amyloïddegeneration oder besonders leicht durch interkurrierende Seuchen vor: merkwürdig oft erkranken Staphylokokkenkaninchen an der Kaninchenbrustseuche. (Bezgl. der aktiven Immunität des Menschen sei auf den Abschnitt »Heilversuche« verwiesen.) Die bei der aktiven Immunität auftretenden Immunprodukte sollen im folgenden einzeln besprochen werden.

2. Das Antileukocidin.

Bald nach der Entdeckung des Leukocidins durch van de Velde[2] teilten Denys & van de Velde[5] die Gewinnung eines Antileukocidins mit, über welches dann van de Velde[3] weitere Einzelheiten veröffentlichte. Danach gelang es durch subkutane Injektion von leukocidinhaltigem Pleuraexsudat (durch Injektion lebender Staphylokokken in die Brusthöhle von Kaninchen gewonnen), das zur Abtötung der Staphylokokken mit Aether versetzt war, bei Kaninchen ein starkes Antileukocidin zu erhalten, also ein Serum, das in kleinen Mengen die leukocide Wirkung des Staphylokokkengiftes neutralisierte.

Wird das zur Immunisierung verwendete, leukocidinhaltige Exsudat aber $1/2$ Stunde lang auf 60° erhitzt, so ist es nicht möglich, damit die Entstehung eines Antileukocidins hervorzurufen. Weiterhin berichteten M. Neisser & F. Wechsberg[6] über Antileukocidin, das sie durch Immunisierung von Ziegen und Kaninchen (subkutan) mit älteren

Staphylokokken-Bouillonfiltraten erhalten hatten. Ueber die Methode der Prüfung siehe Bd. III, S. 122. Es stellte sich bei diesen Versuchen heraus, dass alle pyogenen Aurei und Albi dasselbe Leukocidin produzieren, so dass ein mit irgend einem Leukocidin gewonnenes Antileukocidin auf alle Leukocidine neutralisierend wirkt.

Manche Normalsera (Pferd, Mensch) besitzen übrigens normalerweise einen erheblichen Gehalt an Antileukocidin, wie VAN DE VELDE[4] zuerst nachwies. VAN DE VELDE titrierte das Serum eines normalen Pferdes, sowie das von 6 gegen Diphtherie, Tetanus u. s. w. immunisierten Pferden aus und fand, dass 1 Teil dieser Sera durchschnittlich 1—4,5 Teile Leukocidin zu neutralisieren vermag. Das Serum von 2 Staphylokokkenimmunpferden wirkte erheblich stärker, indem ein Teil des Serums 15 bezw. 20 Teile Leukocidin neutralisierte. Zum Vergleich sei eine Tabelle VAN DE VELDES wiedergegeben.

Kaninchenserum.

Normal	130	Teile neutralisieren	1	Teil	Leukocidin
»	150	» »	1	»	»
Mit Staphylokokken immunisiert	20	» »	1	»	»
	1	» »	1,5	»	»

Menschenserum.

Normal	1	Teil neutralisiert	0,5	Teile	Leukocidin
»	1	» »	3,5	»	»
Nephritis	1	» »	1,0	»	»
Tuberkulose	1	» »	4,0	»	»
Pneumonie	1	» »	2,0	»	»

Ausführliche Protokolle über Titrierungen normalen Menschenserums, normalen Pferdeserums und Immunkaninchenserums geben auch M. NEISSER & F. WECHSBERG.

3. Das Antistaphylolysin.

R. KRAUS[7] hatte bereits gefunden, dass normales Pferdeserum die Kaninchenblutkörperchen gegen die Staphylolysinwirkung zu schützen vermöge. M. NEISSER & F. WECHSBERG zeigten dann die Spezifität dieses Antikörpers und die erhebliche Menge desselben im normalen Pferdeserum; manchmal vermag 0,01 ccm und weniger normales Pferdeserum gegen die komplett lösende Dosis eines Staphylolysins völlig zu schützen. Es handelt sich hierbei augenscheinlich um einen im Laufe des Lebens erworbenen Antikörper, denn im Serum von jungen Pferden fand ich ihn gar nicht oder nur spurweise (s. bei G. MÜLLER, Ueber Agglutinine normaler Tiersera, Dissertation, Bern Darmstadt, 1901). Auch normales Rinder- und Hammelserum enthält messbare Mengen von Antistaphylolysin, andere normale Tiersera sind nur sehr schwach oder gar nicht wirksam. Von Interesse ist es, dass das normale Menschenserum ausnahmslos erhebliche Mengen des Antistaphylolysins enthält, und dieser normale Bestandteil des menschlichen Serums ist bei den einzelnen Individuen in sehr verschiedenen Mengen vorhanden, ohne dass bisher aus diesem Befunde weitere Schlüsse gezogen werden könnten. POLANO[10]

fand das mütterliche Serum etwas reicher an Antistaphylolysin als das kindliche. Nur, um eine ungefähre Größenordnung anzugeben, sei bemerkt, dass etwa 0,1 ccm normales Menschenserum die einfach komplett lösende Staphylolysindosis im allgemeinen völlig zu neutralisieren vermag. Für Auswertung menschlicher Sera zwecks vergleichender Untersuchung ist es notwendig ein gut konserviertes Standardserum als Vergleichsobjekt zu benutzen.

Ein künstliches Antistaphylolysin lässt sich immunisatorisch leicht beim Kaninchen und bei der Ziege durch subkutane (schlechter intravenöse, häufig gar nicht durch intraperitoneale) Einspritzung von Staphylolysin, oder aber durch Einspritzung lebender Staphylokokken hervorrufen, während Injektion von erhitztem Staphylolysin unwirksam ist. Das mit einem Staphylolysin erhaltene Antistaphylolysin neutralisiert alle von pyogenen Aureis, Albis[6] (und Citreis, Otto[12], Veiel[13]) produzierten Staphylolysine. Dass das Antistaphylolysin auch im lebenden Kaninchen Schutz gegen die Staphylokokkenhämolyse gewährt, haben R. Kraus & St. Ludwig[8] nachgewiesen.

4. Agglutination.

Die Frage der Staphylokokkenagglutination ist in ausführlicher Weise erst verhältnismäßig spät (Kolle & Otto[11]) bearbeitet worden. Dass es eine spezifische Staphylokokkenagglutination überhaupt giebt, zeigte freilich schon 1897 Landsteiner[11], der unter 4 immunisierten Kaninchen von einem ein agglutinisierendes Serum erhielt. 1898 berichtete ferner Silvestrini[15] über Agglutination von Staphylokokken durch das Serum von Menschen, welche eine Staphylokokkeninfektion überstanden hatten. 1899 berichteten R. Kraus & L. Löw (Wien. klin. Woch., Nr. 5), dass manche Tiersera Staphylokokken agglutinieren, und dass normales Menschenserum häufig bis 1 : 100 agglutinierend wirkt. Ihre Versuche, durch Immunisierung künstliche Agglutinine hervorzurufen, ergaben inkonstante Resultate. 1901 veröffentlichten dann J. Nicolas & Lesieur[16] Versuche über Staphylokokkenagglutination. Das Serum einer immunisierten Ziege agglutinierte in der Menge $^1/_{30}$ bis $^1/_{50}$ ccm makroskopisch und mikroskopisch den zur Immunisierung benutzten Stamm, sowie noch einen anderen, hingegen 2 weitere nicht. Im März 1902 berichtete dann Wright[17] über Steigerung des Agglutinationsvermögens menschlichen Serums durch Einspritzung toter Staphylokokkenkulturen.

An die Frage der spezifischen Differenzierung der verschiedenen Staphylokokkenarten mittels der Agglutinationsprüfung war man indessen nicht herangetreten, augenscheinlich, weil man an spezifische Verschiedenheiten der Staphylokokken nicht recht glaubte. Erst durch die Arbeit von M. Neisser & F. Wechsberg (s. III. Kap. Staphylokokken) wurde nachgewiesen, dass die pyogenen Aurei und Albi von den (augenscheinlich harmlosen) verbreiteten saprophytischen Aureis und Albis streng abzutrennen seien durch die Hämolysinbildung, die nur den pyogenen Staphylokokken zukommt.

In bester Weise wurde diese Anschauung bestätigt durch eine ausführliche Arbeit von Kolle & Otto[11]. Die Verfasser immunisierten Kaninchen mit sehr großen Mengen (bis zur einmaligen Verabreichung von 60 Agarkulturen) abgetöteter Staphylokokken intraperitoneal. Zwei auf

diese Weise mit pyogenen Aureis erhaltenen Immunsera agglutinierten 22 gelbe und weiße pyogene Staphylokokken in einer Verdünnung 1 : 200 bis 1 : 1200, gar nicht oder bis höchstens 1 : 30 gelbe oder weiße oder zitronengelbe nicht-pyogene Staphylokokkenarten. Normales Kaninchenserum oder aber das Serum eines mit einem nicht-pyogenen Stamm immunisierten Kaninchens war wirkungslos. Interessant ist hierbei, dass die beiden »pyogenen« Sera in nicht gleicher Weise auf die einzelnen Stämme wirkten, dass z. B. 1 Stamm von dem einen Serum (I) bis 1 : 100, von dem zweiten Serum (III) bis 1 : 500, ein anderer Stamm aber von Serum I bis 1 : 400, von III nur bis 1 : 100 agglutiniert wurde. Es deutet dies, wie auch andere Beispiele aus den Protokollen dieser und anderer Autoren, auf eine Pluralität der Agglutinin auslösenden Staphylokokkenrezeptoren. Es dürfte sich deshalb empfehlen, zur Immunisierung mehrere pyogene Staphylokokkenstämme gleichzeitig zu benutzen. Das mit dem nicht-pyogenen Stamme gewonnene Immunserum agglutinierte den homologen und einen heterologen nicht-pyogenen Stamm, nicht aber sechs andere nicht-pyogene Stämme. Es erweisen also diese interessanten Befunde die von M. Neisser & F. Wechsberg gefundene Unität der pyogenen Aurei und Albi und deren Abtrennung von den nicht-pyogenen Arten auf dem Wege der Agglutination, zeigen aber zugleich, dass die nicht-pyogenen Arten augenscheinlich unter sich wieder verschieden sind.

In einer folgenden Arbeit berichtet dann Otto [12] über weitere Beobachtungen bei der Staphylokokkenagglutination. Es stand ihm ein pyogener Citreus zur Verfügung, der in seiner Hämolysin- und Leukocidinproduktion vollständig mit den pyogenen Aureis übereinstimmte, und der auch durch ein mit einem pyogenen Aureus gewonnenes hochwertiges Immunserum typisch agglutiniert wurde. Dieses Immunserum war durch intravenöse Injektion toter Kulturen von Kaninchen gewonnen. Der Verfasser teilt auch mit, dass manche pyogenen Stämme im Vergleich zu anderen »schwer« agglutiniert würden, so dass sie von einem Serum, das auf andere Stämme noch bis 1 : 1000 wirkt, nur bis 1 : 100 agglutiniert würden. Kolle & Otto wandten das Verfahren der makroskopischen Agglutination (in Röhrchen) an und halten die Einwirkungsdauer von 1/2 Stunde für ausreichend. Kurze Zeit darauf veröffentlichte Pröscher [19] seine unabhägig von diesen Autoren angestellten Versuche, zu denen er im wesentlichen meine Staphylokokkenstämme benutzte. Er immunisierte Ziegen mit lebenden Kulturen und erhielt ein Serum vom Agglutinationstiter 1 : 2560. In einer späteren Arbeit [20] empfiehlt Verfasser die intravenöse Einspritzung toter Kulturen bei Ziegen und Pferden. In beiden Fällen gelang die Erzielung stark agglutinierender Sera, mit denen dann dem Verfasser ebenfalls der Nachweis der Unität von pyogenen Aureis und Albis und ihrer Verschiedenheit von den nicht-pyogenen Arten gelang. Auch dieser Verfasser findet Verschiedenheiten im »Rezeptorenapparate« der einzelnen pyogenen Stämme. Zur Agglutinationsprüfung verwandte er die Schälchenmethode [21] bei schwacher Vergrößerung.

Neuestens hat Veiel [13] eine große Anzahl von Staphylokokkenstämmen, welche er aus chronischen Ekzemfällen gezüchtet hatte, untersucht. Sie erwiesen sich auf Grund der Hämolysinprüfung und der Agglutinationsproben als echte pyogene Aurei und Albi (ein pyogener Citreus wurde ebenfalls gefunden). Als Immunisierungsmethode empfiehlt Veiel nicht Intraperitonealeinspritzung, sondern die intravenöse Injek-

tion toter Staphylokokken bei Kaninchen. Als Agglutinationsmethode bevorzugt auch Veiel die Schälchenmethode bei Verwendung von Bouillonkulturen (Einwirkungsdauer 1 Stunde [370]).

Analoge, bisher unpublizierte Versuche wurden seit langem durch Herrn Dr. Amberger (Chirurgische Abteilung des hiesigen Städtischen Krankenhauses, Oberarzt Professor Rehn) und Herrn Dr. Shiga in der bakteriologischen Abteilung des Kgl. Instituts für experimentelle Therapie zu Frankfurt a M. ausgeführt. Ich hatte seit langer Zeit eine Ziege mit toten und lebenden Staphylokokken immunisiert, deren Serum von den erwähnten Herren ausführlich an vielen Stämmen geprüft wurde. Die vergleichsweise Ausführung der »Röhrchen«- und der »Schälchen«-Methode führte schließlich zur alleinigen Anwendung der letzteren. Diese Versuche führten zu den gleichen Resultaten, wie sie die erwähnten Autoren erhalten hatten. Nur zeigte sich einmal, dass die Ziege nicht das günstigste Immunisierobjekt für Staphylokokken ist, da manche Stämme auch von normalem Ziegenserum erheblich agglutiniert wurden (so z. B. 1 : 50, 1 : 200 und sogar 1 : 400). Demgegenüber steht freilich das Immunserum, das die pyogenen Stämme noch bis 1 : 3200 agglutinierte. Auf manche Stämme wirkte ferner das Immunserum auch nur bis 1 : 800; aber das waren gewöhnlich Stämme, welche von dem normalen Serum am schwächsten beeinflusst wurden (bis höchstens 1 : 50).

Die mehrfach erwähnte Rezeptorenpluralität und die dadurch bedingte Verschiedenheit der bei der Immunisierung entstehenden Agglutinine ging aufs deutlichste aus einem Versuch hervor, den Herr Dr. Amberger mit dem Serum eines Osteomyelitischen anstellte. Es handelte sich um eine chronische Osteomyelitis, welche von Herrn Prof. Rehn operiert wurde. Zur Verfügung stand das Serum des Patienten und der aus dem Knochensequester isolierte Aureusstamm, der von dem Serum bis 1 : 200 agglutiniert wurde. (Von unserem Ziegenimmunserum wurde der Stamm noch bis 1 : 3200 agglutiniert.) Das Serum des Patienten agglutinierte nun noch 5 andere pyogene Stämme bis 1 : 200, einen weiteren Stamm noch bis 1 : 400, es blieb aber gegenüber 2 ferneren pyogenen Stämmen selbst bei 1 : 20 völlig wirkungslos. Und einer dieser letzteren Stämme war derjenige gewesen, der zur Immunisierung der Ziege gedient hatte! Resultate, die sich mit den hier entwickelten Vorstellungen vollständig decken, veröffentlichten neuerdings Klopstock & Bockenheimer [36]. Sie bevorzugten zur Immunisierung die intravenöse Einspritzung toter Agarkulturen bei Kaninchen (1—4 Kulturen) und prüften nach der Röhrchenmethode. Auch sie fanden Agglutination ausschließlich der pyogenen (auf Hämolysinbildung mit positivem Erfolg geprüften) Stämme durch ein mit einem pyogenen Stamm hergestelltes Serum, andererseits aber auch Ausnahmen, indem manche pyogenen Stämme nicht deutlich oder gar nicht agglutiniert wurden. Sie fanden ferner deutliche Beweise von Verschiedenheiten der von den einzelnen Tieren gelieferten Agglutinine, die sie auf Partialrezeptoren zurückführen. Sie kündigen bereits die Herstellung eines polyvalenten Serums an.

Es folgt aus dem vorstehenden, dass die von M. Neisser & F. Wechsberg behauptete Abgrenzung von pyogenen und nicht-pyogenen Stämmen sicherlich zu Recht besteht, und dass (abgesehen von der Hämolysinprobe) das hochwertige Agglutininserum (Kolle-Otto) in den meisten Fällen die Zugehörigkeit eines Stammes zu den pyogenen Stämmen bejahen

oder verneinen kann. Man wird sich aber bei der Staphylokokkenagglutination der Pluralität der Agglutininrezeptoren bewusst bleiben müssen und deshalb nur zweifellos positive Resultate als beweisend ansehen können. Dazu ist aber die Herstellung eines hochwertigen Serums nötig, die wohl am besten durch monatelange intravenöse Behandlung von Pferden oder Kaninchen mit toten pyogenen Stämmen geschieht. Wahrscheinlich ist, wie erwähnt, die gleichzeitige Immunisierung mit mehreren pyogenen Stämmen vorteilhaft, vielleicht außerdem die Mischung mehrerer von verschiedenen Tierspecies mittels dieser Immunisierung gewonnener Sera. In jedem Falle sind Kontrollen ohne Serum und mit entprechenden Normalseris unbedingt nötig. Nur die in großen Verdünnungen auftretende spezifische Agglutination ist ausschlaggebend.

5. Baktericidie in vitro.

Schon 1894 hatte van de Velde[2] durch Plattenversuche nachgewiesen, dass Pleuraexsudate von Kaninchen (durch Injektion toter Staphylokokken gewonnen) eine starke baktericide Kraft gegenüber lebenden Staphylokokken besitzen, hatte auch festgestellt, dass die baktericide Wirkung nicht verloren ging, wenn die Leukocyten durch Zentrifugieren aus der Flüssigkeit entfernt waren. Und die baktericide Kraft der Exsudate war größer, als die des Serums derselben Tiere. Schattenfroh[22] hat dann in einer großen Reihe von Versuchen ebenfalls Baktericidie der Exsudate gefunden. Inaktiviertes Exsudat wirkte gar nicht. Aktives, durch Zentrifugieren von Leukocyten befreites Exsudat wirkte in diesen Versuchen schwächer als das aktive Vollexsudat. Und die Baktericidie seiner Exsudate wurde deutlicher, wenn er die Leukocyten durch mehrfaches Einfrieren und Auftauen abtötete und ihre baktericiden Stoffe dadurch frei machte. Dieser Autor machte selbst auf die Schwierigkeit der Staphylokokken-Baktericidieversuche aufmerksam, indem er auf die gelegentlich auftretende Haufenbildung, welche das Resultat der Zählung illusorisch macht, hinwies, indem er ferner fand, dass gelegentlich die Uebertragung der Staphylokokken in physiologische Kochsalzlösung genügt, um sie nicht mehr auskeimen zu lassen. Bail[23] fand dann stärkere Baktericidie, wenn er in Aleuronatexsudaten die Leukocyten durch Leukocidin abtötete oder schädigte, wobei es gleichgiltig war, ob die Leukocyten in der Flüssigkeit verblieben oder durch die Zentrifuge entfernt wurden. Die mit inaktiviertem Leukocidin behandelten Exsudate (in denen also die Leukocyten nicht geschädigt waren) erwiesen sich als schwach baktericid und als fast unwirksam, wenn die Leukocyten durch Zentrifugieren entfernt waren. van de Velde[24] wies dann in Bestätigung der älteren Arbeiten von Buchner[24] und Hahn[25], sowie der erwähnten von Schattenfroh & Bail nach, dass die Leukocyten bei ihrem durch Zusatz von Aqua dest. oder Hundeserum erfolgenden Tode ebenfalls baktericide Stoffe frei werden lassen. Da van de Velde als Aufschwemmungsflüssigkeit der Leukocyten nicht physiologische Kochsalzlösung, sondern inaktiviertes Kaninchenserum benutzte, so wird man heutigen Tages daran denken dürfen, dass in diesem Kaninchenserum Immunkörper (Ambozeptoren für die Staphylokokken vorhanden waren, welche durch die aus den Leukocyten extrahierten Komplemente komplettiert wurden. In Uebereinstimmung mit dieser Vorstellung stehen die älteren Angaben von

Hahn, welcher nachwies, dass die Mischung von Kaninchenserum und Aleuronatexsudat (mehrfach gefroren und aufgetaut) bakterieid wirkte, wenngleich freilich dieses Resultat in manchen Versuchen nicht deutlich war. Laschtschenko[26] hat ebenfalls ausführliche Versuche mit Exsudaten angestellt und fand in voller Bestätigung von van de Velde, dass man aus lebenden oder toten Kaninchenleukocyten durch inaktive oder aktive Normalsera verschiedener Tiere (zumal Kaninchen, Hund, Pferd u. s. w.) Stoffe extrahieren kann, welche das extrahierende Normalserum zu einem baktericiden machen. Trommsdorff[27] erhielt weniger gleichmäßige Resultate, fand aber auch Extrakte lebender oder toter Kaninchenleukocyten in Verbindung mit manchen Aktiv- oder Inaktivseris bakterieid. Neuere Versuche wären am Platze, um aufzuklären, ob es sich in diesen Versuchen wirklich um das Zusammenwirken von Komplement (Leukocytenextrakte) und Ambozeptor (normales Inaktivserum) handelt. Schließlich sei erwähnt, dass v. Lingelsheim[28] ebenfalls Keimabnahme der in aktive Exsudate übertragenen Staphylokokken fand, aber geneigt ist, diese Erscheinung im wesentlichen auf Agglutination (und dadurch nur vorgetäuschte Keimabnahme) zu beziehen.

Schon seit Beginn der experimentellen Immunitätslehre (Nuttal[29]) sind baktericide Versuche mit Serum gegenüber den Staphylokokken angestellt worden, ohne dass indessen erhebliche Werte gefunden sind. Berücksichtigt man die so verschiedene Resistenz, welche gerade verschiedene Staphylokokkenstämme den gewöhnlichen chemischen Desinfektionsmitteln entgegensetzen, so wird man sich nicht wundern, in der Litteratur sehr abweichenden Angaben über Serumbaktericidie zu begegnen. Dazu kommt, dass vielfach nur kleine Einsaaten benutzt worden sind, aus deren Verringerung aber weitgehende Schlüsse nicht gezogen werden dürfen (s. z. B. M. Neisser, Methodik des baktericiden Reagenzglasversuches[6a]). Bezüglich des normalen Menschenserums liegen eine Anzahl Angaben vor, welche zeigen, dass ihm erhebliche baktericide Wirkungen nicht zukommen (White[30], 17 Fälle, Wright & Windsor[18], Kostanetzki[31], der gar keine baktericide Wirkung fand, schließlich Wright[17], der auch nach Einspritzung toter Staphylokokken beim Menschen keine baktericide Wirkung fand). Demgegenüber steht die Angabe von S. Flexner[32], der über nicht unerhebliche Baktericidie menschlicher Sera berichtete, welche bei 6 chronisch Kranken fehlte. Merkwürdige Befunde veröffentlichte Idelsohn[33]. Nach ihm soll normales Menschenserum den Staphylokokken gegenüber stets bakteriecid sein, das Serum von Paralytikern aber gewöhnlich nicht-bakteriecid; und es will ihm dieser Befund fast als für die Paralyse spezifisch erscheinen.

Auch normales Kaninchenserum ist ohne jede erhebliche baktericide Wirkung, wie aus vielen Arbeiten, z. B. der von Hahn[25] hervorgeht.

Aber auch die bisher gewonnenen Immunsera haben in vitro baktericide Eigenschaften nicht erkennen lassen, auch wenn sie, wie die Sera von v. Lingelsheim[18] und Pröscher[20] im Tierversuch einen sehr deutlichen Schutzwert besaßen. Vollständig in Uebereinstimmung damit stehen meine eigenen Versuche, die ich seit mehreren Jahren mit dem Serum einer monate- und jahrelang mit lebenden Staphylokokken vorbehandelten Ziege angestellt habe. Auch dieses Serum zeigte trotz hohen Agglutinintiters und deutlichen Gehaltes an Schutzkörpern bisher niemals in vitro bemerkenswerte baktericide Eigenschaften. Es wurden auch vielfältige Versuche gemacht, dieses Immunserum durch aktive Normal-

sera zu komplettieren, aber auch diese Versuche waren ergebnislos. Dasselbe fand Pröscher, dessen Immunserum durch die verschiedensten Normalsera ebenfalls nicht komplettiert wurde.

6. Phagocytose.

Die Aufnahme der Staphylokokken durch Phagocyten lässt sich im Tierversuche leicht zeigen, und schon 1889 hatte R. Kirch[34] unter Ribberts Leitung die Aufnahme der in das Gewebe eingebrachten Staphylokokken durch die Leukocyten berichtet, worüber 1890 Ribbert[35] selbst ausführlichere Mitteilungen machte. Schattenfroh[22] veröffentlichte dann ebenfalls, dass bei Einverleibung virulenter, abgeschwächter oder toter Staphylokokken unter die Haut in die Brust- oder Bauchhöhle von Meerschweinchen stets massenhafte Auswanderung der Leukocyten und äußerst lebhafte Phagocytose auftrete. Schon nach $^1/_2$ Stunde sind viele Staphylokokken eingeschlossen und nach 4—5 Stunden ist der Höhepunkt erreicht. Neuerdings hat dann Pröscher[20] Mitteilung auf Staphylokokkenphagocytose gemacht. Er injizierte Meerschweinchen, Mäusen und Kaninchen zuerst sein Staphylokokkenimmunserum (Ziege) und nach 24 Stunden lebende Staphylokokken intraperitoneal. Die Kontrolltiere erhielten statt des Immunserums das Serum normaler Ziegen:

»Entnimmt man nun nach 30 Minuten den immunisierten wie den mit normalem Ziegenserum vorbehandelten Tieren etwas Exsudat aus der Bauchhöhle und untersucht dasselbe mikroskopisch im hängenden Tropfen oder Trockenpräparat), so findet man, dass bei den immunisierten Tieren sämtliche Staphylokokken von vorwiegend großen mononukleären Leukocyten aufgenommen sind, polynukleäre Zellen sind nach dieser Zeit nur spärlich vorhanden. Bei den mit normalem Ziegenserum vorbehandelten Tieren findet man ebenfalls eine mäßig starke Leukocytose, aber die größte Mehrzahl der Staphylokokken liegt noch frei im Exsudat, nur wenige sind von den Leukocyten aufgenommen. Nach ca. 1 Stunde sind bei den immunisierten Tieren die mit Staphylokokken beladenen großen mononukleären Zellen verschwunden und man findet jetzt zahlreich polynukleäre Zellen, die zum Teil noch mit Staphylokokken angefüllt sind. Nach Ablauf von 24 Stunden ist die Leukocytose fast vollkommen verschwunden und ist nur noch ein spärliches Exsudat mit wenig Leukocyten vorhanden.«

Dieser Autor meint ferner, dass die Phagocytose auch insofern als Maßstab der Staphylokokkenvirulenz zu verwenden sei, als die Phagocytose um so lebhafter auftritt, je weniger virulent der Staphylokokkenstamm ist.

7. Heilversuche.

Die ersten Heilversuche, die ja überhaupt die ersten Heilversuche auf dem Wege der passiven Immunität sind, stammen bekanntlich von Richet & Héricourt[1], welche Kaninchen mit dem defibrinierten Blute eines mit Staphylokokken geimpften Hundes gegen eine Staphylokokkeninfektion zu schützen vermochten. Die fortschreitende Bearbeitung dieses Gebietes hat auch heute noch nicht zu endgiltigen befriedigenden Resultaten geführt. Die theoretischen Grundlagen scheinen indessen gegeben

zu sein. Einmal nämlich ist durch CANON[37] und besonders durch PETERSEN[38] erwiesen, dass im Serum von Personen, welche Staphylomykosen überstanden haben, Schutzstoffe nachweisbar sind, welche bei intravenöser oder intraperitonealer Einverleibung Kaninchen gegen die 24 Stunden später erfolgende Infektion mit lebenden Staphylokokken (2fache Dosis letalis) schützen. Dann aber liegen doch bereits eine Anzahl Tierversuche vor, welche den schützenden Einfluss eines hochwertigen Staphylokokkenimmunserums am Tier erweisen. Es seien dabei von den vielen Versuchen, welche die Litteratur aufweist, nur wenige angeführt, denn v. LINGELSHEIM[28] hat recht, wenn er S. 87 schreibt: »Zahlreich sind dann die Versuche, Tiere zu immunisieren und von ihnen wirksame Schutzkörper zu erhalten. Zahlreich sind vor allem auch die Methoden, nach denen dieser Zweck erstrebt wurde. Man kann fast sagen, dass hier jede theoretisch denkbare Möglichkeit einmal von irgend einem Experimentator in die Praxis umzusetzen versucht wurde.« Und im Anschluss daran stellt v. LINGELSHEIM diese vielfachen Versuche und die verschiedenen Immunisierungsverfahren in übersichtlicher Weise zusammen. Hier sei aus der großen Zahl der vorliegenden Versuche zunächst eine Angabe von CAPMAN[39] erwähnt, wonach das Serum von Staphylokokkenimmuntieren erst 14 Tage bis 3 Wochen nach der letzten Immunisierung entnommen werden darf, wofern es nicht noch giftige Anteile enthalten soll, eine Thatsache, wofür bezüglich anderer Sera (Streptokokken-, Influenzabazillenserum) analoge Angaben in der Litteratur vorliegen. Man wird sich also bei der Herstellung eines Staphylokokkenserums stets dieser CAPMANschen Angabe erinnern müssen. Weiterhin scheint aus den Litteraturangaben hervorzugehen, dass zur Erzielung eines hochwertigen Staphylokokkenserums die Einspritzung von lebenden Vollkulturen nötig ist. Die intravenöse Einverleibung (bei Ziegen oder Pferden) ist vielleicht die zweckmäßigste Art der Immunisierung. Um lebende virulente Kulturen ohne Schaden einspritzen zu können, wird man anfangs mit abgetöteten, allenfalls mit abgeschwächten Kulturen beginnen, und die frische Agarkultur wird geeigneter sein als die alte Bouillonkultur, welche ihrerseits wieder zur Erzielung starker Antitoxine vorzuziehen ist. Wieweit Immunisierung mit mehreren Stämmen, oder Mischung mehrerer von verschiedenen Tierspecies gewonnener Sera vorteilhaft ist, lässt sich aus den Litteraturangaben nicht ersehen. Ein zweckmäßiges Verfahren scheint v. LINGELSHEIM benutzt zu haben, indem er augenscheinlich mit zerriebenen Kokkenleibern immunisierte. 0,1—0,2 ccm seines so erzielten Serums, subkutan einer Maus verabreicht, schützten gegen die 2 Stunden später intraperitoneal gegebene, sonst in 8—12 Stunden tötende Dosis. Wurde auch das Serum intraperitoneal verabreicht, und erfolgte die Staphylokokkeninfektion erst 24 Stunden nachher, so schützten meistens schon 0,02—0,03 ccm.

Auch PETERSEN hatte wirksame Staphylokokkensera an Kaninchen und Ziegen hergestellt und sie an Mäusen und Kaninchen erprobt. Auch er erhielt die gleichmäßigsten Resultate und größere Wirksamkeit, wenn das Immunserum 24 Stunden vor der Kokkeninfektion gegeben wurde. Schließlich hat dann PRÖSCHER über ein im Tierversuch sehr wirksames Staphyloserum berichtet. Er prüfte das Serum an Kaninchen und wählt die Prüfungsdosis der Kultur so, dass sie bei intravenöser Einspritzung Kaninchen von 2500—3000 g innerhalb 2, höchstens 3 Tage tötet, zu welchem Zwecke er 0,5 ccm einer virulenten Bouillonkultur nötig hatte. Dsa Serum wird subkutan, die Kultur 24 Stunden später intravenös ver-

abreicht. Auf diese Weise vermag er mit 1,5 ccm seines Ziegenimmunserums und 1,0 ccm seines Pferdeimmunserums Kaninchen gegen die akut tödliche Dosis zu schützen. Gleichzeitige Injektion von Serum und Kultur oder intravenöse Einverleibung des Serums waren nicht vorteilhaft, Heilung nach erfolgter Infektion mit dem Serum auch in großen Mengen nicht möglich.

Erwähnt sei zum Schluss noch der interessante Versuch von WRIGHT[17], welcher lokalisierte Staphyloinfektionen mit Einspritzung toter Staphylokokken behandelte und damit günstige Erfolge erzielt haben will. Dieser Versuch ist wohl in Analogie mit der Tuberkulinbehandlung Tuberkulöser angestellt worden.

Wie ersichtlich, haben die bisher erzielten Resultate zu einem günstigen praktischen Resultate noch nicht geführt, und die in der Litteratur vorliegenden Angaben über günstige Wirkung der Staphylosera beim Menschen sind mit Reserve aufzunehmen. Ja es kann überhaupt fraglich erscheinen, ob ein Staphylokokkenserum jemals erhebliche praktische Bedeutung gewinnen wird, denn als Prophylaktikum vor einer Operation wird es von chirurgischer Seite nicht leicht verwendet werden. Demgegenüber sei betont, dass die Staphylokokkensepsis nicht so selten ist und immer häufiger in Kliniken und Krankenhäusern bakteriologisch diagnostiziert wird. Und ebenso lehrt die bakteriologische Erfahrung, dass septische Doppelinfektionen von Streptokokken und Staphylokokken nicht so selten sind. In diesen Fällen würde es in Frage kommen, eine Mischung von Streptokokkenserum und Staphylokokkenserum in Anwendung zu bringen.

Litteratur.

[1] RICHET & HÉRICOURT, Compt. r. de l'acad. d. scienc., 1888, t. 107, p. 750. — [2] VAN DE VELDE, La Cellule, 1894, t. 10. — [2a] Ders., Centralbl. f. Bakt., Bd. 23. — [3] Ders., Ann. Pasteur, t. 10. — [4] Ders., Presse médicale, 1900, Nr. 1. — [5] DENYS & V. D. VELDE, La Cellule, t. 11. — [6] M. NEISSER & F. WECHSBERG, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 36. — [6a] M. NEISSER, bei EHRLICH, Gesammelte Abhandlungen. Hirschwald 1904. — [7] R. KRAUS, Wiener klin. Woch., 1900, Nr. 3. — [8] R. KRAUS & ST. LUDWIG, ebd., 1902, Nr. 15. — [9] R. KRAUS & L. LÖW, ebd., 1899, Nr. 5. — [10] POLANO, Habilitationsschrift 1904, Würzburg. — [11] KOLLE & OTTO, Ztschr. f. Hyg., Bd. 41, 1902. — [12] OTTO, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt. Origin., 1903, Bd. 34. — [13] VEIEL, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 1. — [14] LANDSTEINER, Wiener klin. Woch., 1897, Nr. 19, ref. Hyg. Rundsch., 1898. — [15] SILVESTRINI, ref. Baumgarten Jahresber., 1898. — [16] J. NICOLAS & CH. LESIEUR, Sem. médicale, 1901, p. 37. — [17] WRIGHT, Lancet, 1902 (März), ref. Centralbl. f. Bakt., 1902, 1. Abt. Referate, Bd. 31, S. 546. — [18] WRIGHT & WINDSOR, Journ. of Hyg., Cambridge, 1902, vol. 2. — [19] PRÖSCHER, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 11. — [20] Centralbl. f. Bakt., 1. Abt. Origin., 1903, Bd. 34. — [21] Ders., ebd., 1902, Bd. 31. — [22] SCHATTENFROH, Arch. f. Hyg., 1887, Bd. 31. — [23] BAIL, ebd., 1898, Bd. 32. — [24] BUCHNER, Münch. med. Woch., 1894. — [25] HAHN, Arch. f. Hyg., 1895, Bd. 25. — [26] LASCHTSCHENKO, ebd., 1900, Bd. 37. — [27] TROMMSDORF, Arch. f. Hyg., 1901, Bd. 40. — [28] V. LINGELSHEIM, Aetiolog. etc. der Staphylokokkeninfektion. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1900. — [29] NUTTALL, Ztschr. f. Hyg., 1888, Bd. 4. — [30] WHITE, ref. Hyg. Rundschau, 1898. — [31] KOSTANETZKI, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt. Referate, 1902, Bd. 31. — [32] S. FLEXNER, Journ. of experim. med., 1, p. 576. — [33] IDELSOHN, Ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1899, Bd. 26. — [34] R. KIRCH, In.-Diss. Bonn 1889. — [35] RIBBERT, Deutsche med. Woch., 1890. — [36] KLOPSTOCK & BOCKENHEIMER, Arch. f. klin. Chirurg., 1904, Bd. 77, p. 323. — [37] CANON, Deutsche Ztschr. f. Chirurg., 1895, Bd. 40. — [38] PETERSEN, Beiträge zur klin. Chirurg., Bd. 19. — [39] CAPMAN, citirt nach Raoult-Deslongchamps Paris, Steinheil 1897.

XXIX.

Immunität bei Gonorrhoe.

Von

Dr. W. Scholtz,

Privatdozent in Königsberg i. Pr.

Der Gonococcus Neisser ist einzig und allein für den Menschen infektiös; alle Tiere verfügen dem Gonococcus gegenüber über eine angeborene Immunität. Die mannigfachen Versuche, Tiere mit Gonokokken zu infizieren, sind fehlgeschlagen und die vereinzelten Angaben über erfolgreiche Impfungen von Tieren mit Gonokokken — z. B. der Conjunctiva von jungen Kaninchen (HELLER) — haben bei Nachprüfungen keine Bestätigung gefunden (NIKOLAISEN, DE CHRISTMAS, SCHÄFFER, GROSZ & KRAUS u. a.). Beim Menschen ist der Gonococcus bekanntlich vorwiegend Schleimhautparasit und die verschiedenen Schleimhäute sind dabei recht verschieden empfänglich, oder, anders ausgedrückt, einige Schleimhäute besitzen eine relative Immunität gegenüber dem Gonococcus. Die Empfänglichkeit scheint dabei wesentlich von der Art des Schleimhautepithels abhängig zu sein derart, dass Schleimhäute mit Plattenepithel im allgemeinen weniger empfänglich als Schleimhäute mit Zylinderepithel sind. Hierauf ist es wohl auch zurückzuführen, dass z. B. die Vaginalschleimhaut beim Kinde hochempfänglich, bei der Frau so gut wie immun ist. (Vgl. Bd. III, S. 175.)

Vom Vorkommen einer richtigen, erworbenen Immunität des Menschen gegen lokale oder allgemeine Infektion mit Gonokokken durch Ueberstehen der Krankheit ist dagegen nichts bekannt.

Dass das Ueberstehen eines Trippers nicht vor einer neuen Infektion der Harnröhre schützt, weiß jeder Laie, und ebenso ist es durch die klinische Beobachtung außer Zweifel gestellt, dass nach Ablauf einer gonorrhoïschen Allgemeininfektion alle Schleimhäute gleich empfänglich für Gonokokken bleiben wie vorher und auch neue Infektionen des ganzen Körpers sofort wieder auftreten können. Dagegen enthält oder produziert der Gonococcus Giftstoffe, für welche Menschen und verschiedene Tiere, vor allem Meerschweinchen, Mäuse, Kaninchen und Ziegen empfänglich sind und gegen welche nach der Angabe einzelner Forscher eine Immunisierung möglich ist.

Freilich gehen die Ansichten über die Art der Giftstoffe selbst und ihre Wirkung noch vielfach auseinander.

Während Wassermann, Nicolaysen, Scholtz, Cantani u. a. der Ansicht sind, dass das Gift in den Gonokokkenleibern selbst enthalten sei, es sich mithin um ein Bakterienproteïn handle, berichtet de Christmas, dass die Gonokokken ein echtes Toxin produzieren. (Näheres Bd. III, S. 174.)

Während eine Immunisierung gegen diese Giftstoffe den meisten Autoren Wassermann, Wertheim u. a. weder bei Menschen noch bei Tieren gelungen ist, haben Mendez und Calvino und besonders de Christmas mitgeteilt, dass es ihnen nicht nur geglückt sei, Tiere, besonders Kaninchen und Ziegen, gegen das Gonokokkengift zu immunisieren, sondern dass derartige immunisierte Tiere sogar ein gegen das Gonokokkengift wirksames Immunserum liefern.

Zur Immunisierung verwandte de Christmas ältere durch Filtrierpapier oder Filter von Infusorienerde filtrierte Kulturen auf flüssigen Nährböden. Da aber in der üblichen Ascitesbouillon im Verhältnis 1 : 3 nur wenig Toxin gebildet wird, suchte de Christmas durch Veränderung des Nährbodens die Toxinproduktion zu erhöhen. Am meisten Toxin wurde in einer peptonfreien, dabei stark eiweißhaltigen Bouillon (75% Ascites und 25% Bouillon) gebildet.

Die Wirksamkeit des Toxins wurde an jungen Meerschweinchen mittels intracerebraler Injektion festgestellt, da sich ergeben hatte, dass das Gonokokkengift auf diese Weise am zuverlässigsten und stärksten wirkt.

Als Dosis letalis minima für Meerschweinchen von 250—300 g fand de Christmas $^1/_{250}$ bis $^1/_{500}$ ccm der oben beschriebenen Kulturflüssigkeit. Die betreffende Toxinmenge wurde stets durch physiologische Kochsalzlösung auf 0,05 ccm aufgefüllt und nur 2—3 mm tief in die Gehirnmasse einer Hemisphäre injiziert.

Kontrollversuche zeigten, dass normales Serum noch in Mengen von 0,25 ccm in dieser Weise in das Gehirn eingespritzt keinerlei Reaktion hervorrief.

Bei intracerebraler Injektion des Giftes blieben die Meerschweinchen 4—5 Stunden zunächst ganz munter; dann stellten sich krampfhafte Zuckungen und Lähmungserscheinungen ein und innerhalb 12—24 Stunden gingen die Tiere zu Grunde.

Die Immunisierung gegen dieses Toxin nahm de Christmas hauptsächlich an Ziegen vor, denen große Toxinmengen in steigender Dosis subkutan injiziert wurden.

Nach monatelanger Vorbehandlung zeigte das Serum der so behandelten Tiere ziemlich erhebliche antitoxische Kraft.

Bei vorheriger Mischung des Serum mit dem Toxin wurde eine vollständige »Neutralisation« einer mehrfach tödlichen Giftdosis erzielt, so dass bei intracerebraler Injektion der Mischung absolut kein Effekt eintrat. Im Maximum vermochten 0,5 ccm des Serums dabei 10 ccm Gift = der 5000 fach tödlichen Dosis unwirksam zu machen. Allerdings musste die Mischung von Serum und Toxin im Gegensatz zu anderen Antiseren stets erst 3—4 Stunden bei 15° C stehen, wenn das Gift vollständig unschädlich gemacht werden sollte.

Auch bei Injektion des Serums in die eine Gehirnhemisphäre und gleichzeitiger oder einige Stunden darauf folgender Einspritzung der doppelt tödlichen Dosis des Giftes in die andere Hirnhälfte gelang es die Tiere vor dem Tode zu retten. Allerdings waren hierzu weit größere Serumdosen nötig und die Tiere machten stets eine schwere Erkrankung

durch. Ebenso verhielt es sich bei intravenöser Injektion des Serums. In diesem Falle wurde überdies nur durch vorherige Einspritzung des Serums ein Effekt erzielt.

Bei gleichzeitiger Injektion von Serum und Gift in die beiden Gehirnhemisphären vermochten 0,05 ccm Serum gegen die doppelt tödliche Dosis Gift (0,004 ccm) noch zu schützen; bei intravenöser Einspritzung des Serums 20 Stunden vor Einverleibung des Giftes war 1 ccm Serum nötig, um 0,01 ccm Toxin zu paralysieren. Kontrollversuche mit normalem Ziegenserum ergaben in allen diesen Fällen ein negatives Resultat. Nie gelang es bei bereits ausgebrochenen Krankheitserscheinungen, selbst durch Injektion großer Serummengen einen heilenden Einfluss auszuüben. Ferner war die Immunität der Tiere nach Seruminjektionen nur außerordentlich vorübergehend und 48 Stunden nach der Serumeinspritzung bereits wieder erloschen.

Eine aktive Immunität bei Meerschweinchen durch intracerebrale Giftinjektion konnte de Christmas nur sehr schwer erzielen, da es schwierig war, eine krankmachende, aber nicht tödliche Giftdosis zu finden. Gelang es aber, so erwiesen sich solche Tiere im ganzen Gehirn als stark immunisiert.

Bei der Besprechung der Immunität gegen Gonorrhoe müssen schließlich die Verhältnisse bei der chronischen Gonorrhoe nochmals kurz berührt werden.

Bei der chronischen Gonorrhoe vegetieren bekanntlich noch spärliche Gonokokken auf und in der Schleimhaut, ohne sich im allgemeinen stärker zu vermehren und lebhaftere Entzündungserscheinungen hervorzurufen. Die Gonokokken verhalten sich in solchen Fällen mehr wie Saprophyten. Es ließen sich diese Verhältnisse sehr wohl durch eine Virulenzabschwächung der Gonokokken erklären, aber das Experiment spricht nicht sehr für diese Annahme, denn durch Uebertragung der Gonokokken von einer chronischen Gonorrhoe auf eine gesunde Harnröhre resultiert fast stets wieder eine akute Gonorrhoe. Eine leichte Virulenzabschwächung oder Abnahme der Wachstumsenergie der Gonokokken scheint bei chronischen Gonorrhöen allerdings doch vorzuliegen, da Ueberimpfungen solcher Gonokokken auf normale Harnröhren doch nicht so prompt zu haften pflegen und die Kulturen nach Wassermann nicht so schnell angehen wie bei Verimpfung von Gonokokken aus akuten Gonorrhoefällen.

Anderseits ließe sich der Zustand bei der chronischen Gonorrhoe durch eine lokale Unempfänglichkeit der Schleimhaut erklären, da eine allgemeine Immunität, wie früher erwähnt, bei der Gonorrhoe nicht eintritt.

Allerdings würde es sich dabei nicht um eine Immunität im eigentlichen Sinne handeln, sondern nur um eine Veränderung der Schleimhaut infolge der Erkrankung (Bildung von Plattenepithel), durch welche den Gonokokken das Fortkommen auf der Schleimhaut erschwert würde; es würde also eine Verschlechterung des Nährbodens vorliegen. Auch diese Annahme wird durch das Experiment nur teilweise bestätigt, da durch Verimpfung von Gonokokken fremder Provenienz auf die Harnröhre von Patienten mit chronischer Gonorrhoe meist wieder eine akute Gonorrhoe hervorgerufen wird. Die Patienten werden, wie man sich ausdrückt, »superinfiziert« (Jadassohn, Finger, Wertheim). Den angeführten Beobachtungen zufolge werden wir also die eigenartigen

Verhältnisse bei der chronischen Gonorrhoe durch zwei zusammenwirkende Faktoren, eine verminderte Wachstumsenergie der Gonokokken und eine Verschlechterung des Nährbodens zu erklären haben: eine wirkliche Immunität im strengen Sinne des Wortes liegt bei der chronischen Gonorrhoe jedenfalls nicht vor.

Litteratur.

Cantani, Rif. med., 1899, Bd. 15.
de Christmas, Ann. Past., 1899 et 1900.
Finger, Arch. f. Dermatol., 1895.
Grosz & Kraus, Arch. f. Dermatol., 1898, Bd. 45, S. 329.
Heller, Charité-Ann., 1896, Jahrg. 21.
Jadassohn, Baumgartens Jahresb., 1897—1900.
Mendez & Calvino, Rev. de la soc. méd. argent., 1898.
Nikolaysen, Centralbl. f. Bakt., 1896, S, 305.
Schäffer, Fortschritte d. Med., 1896.
Scholtz, Arch. f. Dermatol., 1899.
Wassermann, Berl. klin. Woch., 1896, S. 685 u. Ztschr. f. Hyg., 1898, Bd. 27.
Wertheim, Wiener klin. Woch., 1894 u. Berl. klin. Woch., 1899.

XXX.

Pneumokokkenimmunität.

Von

A. Weichselbaum
in Wien.

1. Einleitung.

Bekanntlich teilt man die Immunität in eine angeborene und in eine erworbene ein und letztere zunächst wieder in eine natürliche und in eine künstliche und diese endlich noch in eine aktive und in eine passive Immunität. Wir werden also im folgenden die ebengenannten Arten von Immunität gegen die durch den Diplococcus pneumoniae verursachten Erkrankungen zu besprechen haben.

Was zunächst die natürliche Immunität oder die Resistenz gegen die durch den Dipl. pneum. erzeugten Affektionen betrifft, so ist hierüber sehr wenig Sicheres bekannt.

Bezüglich der Tierklassen ist durch Experimente festgestellt, dass einzelne derselben, wie Hühner und Tauben, von Haus aus gegen künstliche Infektionen mit dem Dipl. pneum. vollständig immun sind. Ferner ist festgestellt worden, dass andere Tiere, wie Meerschweinchen, Ratten, Hunde, Katzen und Schafe gegen die erwähnte Art von Infektion zwar nicht vollständig immun, aber doch relativ wenig empfänglich sind, und zwar gilt dies wieder von älteren Tieren mehr, als von jüngeren Tieren.

Was den Menschen betrifft, so wird auch er im allgemeinen als nicht sehr empfänglich für die Infektion mit dem Dipl. pneum. angesehen. G. & F. Klemperer[1] hatten sich selbst eine für Kaninchen tödliche Dosis einer Kultur des Dipl. pneum. unter die Haut eingespritzt, worauf nur einer von beiden mit einer sehr geringen, lokalen Anschwellung und ganz leichten Allgemeinerscheinungen reagierte.

Selbstverständlich darf man aus einem solchen vereinzelten Experimente noch keine weitgehenden Schlüsse ziehen, weder in Bezug auf die Resistenz des Menschen überhaupt, noch auf etwaige Unterschiede in der Resistenz bei den einzelnen Individuen gegenüber dem Dipl. pneum. Dass aber solche Unterschiede in Wirklichkeit bestehen dürften, kann aus der Erfahrung entnommen werden, welche lehrt, dass nach Einwirkung einer bestimmten Schädlichkeit, z. B. einer Erkältung, auf eine Anzahl von Individuen nur einzelne derselben mit einer Lungenentzündung reagieren.

Ebenso können wir aus Analogie mit anderen bakteriellen Krankheiten annehmen, dass der bei einem bestimmten Individuum vorhandene Grad von Resistenz gegen Infektionen mit dem Dipl. pneum. Schwankungen unterworfen sein wird.

2. Erworbene Immunität.

Was die erworbene Immunität des Menschen gegenüber den Pneumokokkenerkrankungen betrifft, so müssen wir, wie schon früher gesagt wurde, eine natürliche und eine künstliche Immunität unterscheiden.

Bezüglich der ersteren Art von erworbener Immunität des Menschen sind unsere Kenntnisse auch ziemlich spärlich und nicht eindeutig oder feststehend und beschränken sich überdies fast nur auf die Pneumonie.

Bezüglich dieser Krankheit liegen nun klinische Beobachtungen vor, denen zufolge Personen, sowohl Kinder als Erwachsene, wiederholt und zwar in verschiedenen Zeiträumen von Pneumonie befallen worden waren. So giebt Grisolle[2] an, dass unter 174 von ihm beobachteten Pneumonikern 94 schon vorher 1—8 mal eine Lungenentzündung überstanden hatten, wobei der Zeitraum zwischen den einzelnen Erkrankungen meist 3—5 Jahre betrug.

Nach Rieselle[3] sind unter 100 Pneumonikern ca. 50 Ersterkrankte und 32 Zweiterkrankte, während die übrigen 3mal oder noch öfters an Pneumonie erkrankt sind.

Möllmann[4] berichtet auch über wiederholte Erkrankungen an Pneumonie, nur waren sie in seinem Beobachtungsmaterial nicht so häufig vertreten, wie bei den zwei früher genannten Autoren; unter 832 von ihm an Pneumonie behandelten Personen waren nämlich 86 Personen, also reichlich 10%, wiederholt von der genannten Krankheit befallen worden und zwar 65 Kranke 2mal, 16 3mal, 3 4mal und 2 5mal, wobei die Intervalle der Erkrankungen zwischen einer mäßigen Zahl von Tagen und einer mäßigen Zahl von Jahren schwankten.

Die eben angeführten Beispiele lehren somit jedenfalls das eine, dass das Ueberstehen der Pneumonie, wenigstens bei einer Anzahl von Personen, keine so lange dauernde Immunität erzeugt, wie sie nach gewissen anderen Krankheiten, z. B. den akuten Exanthemen, dem Abdominaltyphus, der Cholera u. s. w. beobachtet werden kann.

Ja die zwar nicht häufigen Fälle, in denen auf eine Pneumonie eine andere, durch den Dipl. pneum. verursachte Erkrankung (Empyem, Meningitis, Endocarditis, Gelenksentzündung u. s. w.) folgt, beweisen sogar, dass die Pneumonie unter Umständen überhaupt keine Immunität erzeugt. Allein für die Mehrzahl der Fälle dürfte doch anzunehmen sein, dass der Mensch durch das Ueberstehen einer Pneumonie eine Immunität gegen diese Krankheit, wenn auch nur für eine mehr oder weniger beschränkte Zeitdauer, erwirbt.

Dass diese Annahme gerechtfertigt ist, geht auch aus den später noch genauer anzuführenden Experimenten hervor, denen zufolge Tiere, wenn sie eine künstlich erzeugte Infektion mit dem Dipl. pneum. überstanden haben, gegen eine nachfolgende Infektion mehr oder weniger refraktär geworden sind.

Auch eine weitere, ebenfalls später noch anzuführende Thatsache kann zum Beweise herangezogen werden, nämlich, dass die Einverleibung relativ geringer Mengen des Blutserums von Rekonvaleszenten nach Pneumonie Tiere gegen künstliche Infektion mit dem Dipl. pneum. immun zu machen vermag. Diese Thatsache ist nur durch die Annahme zu erklären, dass im Organismus von Pneumonierekonvaleszenten immunisierende Substanzen vorhanden sind, von denen wir nur nicht angeben können, wie lange sie daselbst verbleiben, wie lange also diese durch die Pneumonie erworbene Immunität andauert.

3. Künstliche, aktive Immunität.

Die künstliche Immunität kann, wie schon eingangs gesagt worden war, eine aktive und eine passive sein; über beide Arten von Immunität liegen bei Tieren bereits eine Reihe von Untersuchungen vor, von welchen in diesem Kapitel jene abgehandelt werden sollen, welche sich auf die aktive Immunität beziehen.

Die ersten Beobachtungen über künstliche Immunität bei Tieren stammen von A. Fränkel[5], der nämlich konstatieren konnte, dass Kaninchen, welche die Infektion mit einer geringen Dosis einer Pneumoniekokkenkultur überstanden hatten, gegen eine tödlich wirkende Dosis einer solchen Kultur immun geworden waren.

Die gleiche Beobachtung machten in demselben Jahre (1886) Foà & Bordoni-Uffreduzzi[6].

Auf Grund dieser Beobachtungen unternahm es nun eine Anzahl von Forschern, Tiere künstlich gegen den Dipl. pneum. zu immunisieren, wobei sie sich aber verschiedener Methoden bedienten. Von diesen können im allgemeinen drei Kategorieen unterschieden werden.

Die eine bestand in der Einverleibung entweder von abgeschwächten oder von abgetöteten Pneumoniekokken; eine 2. Kategorie bestand in der Injektion des Filtrates verschiedenartiger, den Pneumoniecoccus enthaltender Flüssigkeiten, und eine 3. Kategorie wurde in der Weise praktiziert, dass man zunächst die immunisierenden Substanzen möglichst rein und konzentriert darzustellen suchte und diese dann den Tieren injizierte.

Die Einverleibung geschah entweder durch ein- oder mehrmalige Einspritzung unter die Haut oder in die Bauchhöhle oder in eine Vene. Von Tieren wurden zunächst Mäuse und Kaninchen benützt.

Für die Einverleibung abgeschwächter Pneumoniekokken verwendete man entweder nicht ganz frische Kulturen oder ältere Generationen von Kulturen des Dipl. pneum., also Kulturen, von welchen man annahm, dass sie bereits abgeschwächte Bakterien enthielten (Foà & Bordoni-Uffreduzzi[6], Biondi[7], Kruse & Pansini[8], Foà[9]), oder es wurden pathologische Produkte, bezw. Exkrete und Flüssigkeiten benützt, welche von Diplokokkenaffektionen bei Tieren und Menschen stammten und vermuten ließen, dass in ihnen bereits abgeschwächte Pneumoniekokken vorhanden seien.

So verwendete Netter[10] für die Immunisierung das Sputum von Pneumonierekonvaleszenten, ferner ein nach einer Pneumonie zurückgebliebenes pleuritisches Exsudat und endlich ein getrocknetes Stück der Milz von Tieren, welche einer Diplokokkeninfektion erlegen waren; G. & F. Klemperer[1] das postkritische und erwärmte, vorkritische

Sputum von Pneumonikern, sowie den Eiter eines metapneumonischen Empyems; BONOME[11] das Blut oder die Milz von Mäusen, welche an einer Infektion mit abgeschwächten Pneumoniekokken zu Grunde gegangen waren. Durch die Eintrocknung der Milz, bezw. durch die Erwärmung des pneumonischen Sputums, glaubten die Experimentatoren die in den genannten Objekten vorhandenen Pneumoniekokken hinlänglich abgeschwächt zu haben. Bei der Einverleibung der abgeschwächten Kokken ging man von der Vorstellung aus, dass hierdurch nur eine leichte oder wenigstens keine tödliche Erkrankung des Versuchstieres erfolgen solle, welche aber schon hinreiche, um das Tier immun zu machen.

Das gleiche Ziel suchten EMMERICH & FAWITZKY[12] durch Einverleibung zwar vollvirulenter, aber sehr stark verdünnter Kulturen und WASSERMANN[13] durch Einverleibung sehr kleiner Dosen virulenter Kulturen zu erreichen.

Auf die Einverleibung der abgeschwächten Kokken, bezw. der in sehr geringen Mengen eingespritzten Bakterien, ließen die Experimentatoren häufig noch in entsprechenden Intervallen Injektionen von virulenten Kokken, bezw. von allmählich steigenden Dosen von Kokken, folgen.

Der Methode der Immunisierung mittelst Einverleibung von abgetöteten Pneumoniekokken bedienten sich verschiedene Autoren, so KRUSE & PANSINI[8], G. & F. KLEMPERER[1], ARKHAROW[14], MOSNY[15], ISSAEFF[16], BUNZEL-FEDERN[17], LEVY & STEINMETZ[18], MENNES[19]. Die Abtötung der Bakterien erfolgte in verschiedener Weise, mittelst Erhitzens auf ca. 60° C durch einige Stunden, oder auf 41—42° durch 2—3 Tage, durch Zusatz von Chloroform oder von Karbolsäure. Auch bei Verwendung von abgetöteten Bakterien ließ man auf die Einverleibung derselben häufig noch Injektionen von lebenden, mehr minder virulenten Bakterien folgen.

Die 2. Kategorie der Immunisierungsmethoden bestand, wie früher gesagt worden war, in der Einverleibung des Filtrates von den Dipl. pneum. enthaltenden Flüssigkeiten. Man verwendete hierzu entweder das Filtrat von Fleischbrühekulturen des Dipl. pneum. (KRUSE & PANSINI[8], G. & F. KLEMPERER[1], BONOME[11], MOSNY[15], oder man stellte sich durch Mazeration von Organen der an einer Diplokokkeninfektion verendeten Tiere (MOSNY[15]) oder eines pneumonischen Sputums (BELFANTI[20]) eine Flüssigkeit dar, welche durch Filtration von den in ihr enthaltenen Pneumoniekokken befreit und dann zur Injektion verwendet wurde.

G. & F. KLEMPERER mussten, um Immunität zu erzielen, von den filtrierten Fleischbrühekulturen größere Mengen und wiederholt einspritzen; wenn sie aber die Flüssigkeit 1—2 Stunden lang auf 60° erhitzten oder 2—3 Tage zwischen 41 und 42° aufbewahrten, so wurde die immunisierende Wirkung derselben beschleunigt und erhöht.

Die Methode mit der Verwendung von Filtraten war jener nachgebildet worden, welche kurz zuvor v. BEHRING und KITASATO bei der Immunisierung gegen Diphtherie- und Tetanusbazillen mit Erfolg benützt hatten, da man nämlich der Ansicht war, dass auch die Pneumoniekokken ein spezifisches Toxin erzeugen, welches in die Nährlösung, bezw. in das Filtrat, übergehe, und dass man somit imstande sei, durch Einverleibung des letzteren die Bildung eines spezifischen Antitoxins und hierdurch die Immunisierung zu bewirken. Dass aber diese Ansicht eine irrige war, soll später noch erörtert werden.

Bei der Ausführung der 3. Kategorie von Immunisierungsmethoden war man zunächst bemüht, die immunisierende Substanz aus den Bakterienkulturen oder aus den den Dipl. pneum. enthaltenden pathologischen Produkten in möglichst konzentrierter Form zu gewinnen. Zu diesem Zwecke stellte man (G. & F. KLEMPERER[1], VASSALE & MONTANARO[21], FOÀ & SCABIA[22], KRUSE & PANSINI[8], FOÀ[23], SILVESTRINI & BADUEL[24] einen wässerigen Glycerinauszug dar aus Kulturen des Dipl. pneum.*), oder aus dem Blute, bezw. den Organen von Tieren und Menschen**), welche an einer Pneumoniekokkenaffektion zu Grunde gegangen waren, oder man behandelte Fleischbrühekulturen, bezw. einen wässerigen Auszug von Organen der an einer Diplokokkeninfektion zu Grunde gegangenen Kaninchen, mit Alkohol oder schwefelsaurem Ammoniak und verwendete den hierdurch erzeugten Niederschlag zur Immunisierung, wobei entweder eine größere Dosis auf einmal oder kleine Mengen in kurzen Intervallen eingespritzt wurden (FOÀ[25], FOÀ & CARBONE[26], FOÀ & SCABIA[22]).

F. & G. KLEMPERER[1] gewannen sogar durch wiederholte Fällung mit Alkohol und Wiederauflösung in Wasser einen »Eiweißkörper« in Form eines gelblichweißen Pulvers, welchen sie als das spezifische Gift der Pneumoniekokken betrachteten und deshalb Pneumotoxin nannten; auch mit diesem wollten sie Immunisierung erzielt haben.

Wir sehen also, dass es, wenigstens nach den Angaben der betreffenden Experimentatoren, auf verschiedenen Wegen gelungen war, eine Immunität gegen den Dipl. pneum. zu erzeugen. Freilich ergaben sich hierbei insofern Widersprüche, als dieselbe Methode, welche dem einen Experimentator gute Resultate geliefert hatte, bei dem anderen Experimentator teilweise oder ganz versagte.

So hatten die Gebrüder KLEMPERER[1] behauptet, dass die Immunisierung ihnen am leichtesten mit erwärmten Fleischbrühekulturen des Dipl. pneum. gelungen sei, während EMMERICH[27] diese Methode als ganz ungeeignet bezeichnete.

FOÀ[25] erzielte ungleiche Erfolge, je nachdem er Fleischbrühekulturen oder aber ein Extrakt aus Muskeln und Eingeweiden eines mit Dipl. pneum. infizierten Kaninchens mit schwefelsaurem Ammoniak behandelte und den hierdurch erhaltenen Niederschlag verwendete; in letzterem Falle war der Erfolg ein günstiger, im ersteren Falle aber ein minder günstiger.

Manche Autoren glaubten ferner, dass der Effekt der eingespritzten immunisierenden Substanz auch von der Stelle der Injektion abhängig sei. So behaupteten EMMERICH & FAWITZKY[12], dass die subkutane Injektion von abgeschwächten Kulturen nur eine unvollständige, die intravenöse Injektion einer sehr verdünnten Kultur aber eine vollständige Immunisierung erzeuge, während BUNZEL-FEDERN[17] wieder mit der subkutanen Injektion erwärmter Fleischbrühekulturen meistens günstige, mit der intravenösen Injektion aber keine Erfolge erzielte. Nur bei Verwendung des erwärmten Serums von an Pneumokokken-Septikämie erkrankten Kaninchen konnte er sowohl bei intravenöser als

---

*) FOÀ & SCABIA hielten den bei der Filtration von Fleischbrühekulturen durch ein Chamberlandfilter sich ergebenden Rückstand durch 3 Stunden bei 55° in einer 5proz. wässrigen Glycerinlösung; das Extrakt nannten sie Pneumoproteïn.

**) VASSALE & MONTANARO verrieben 45 g von einer grau hepatisierten Menschenlunge, kochten dann mit je 30 g Glycerin und Wasser und filtrierten schließlich.

bei subkutaner Einverleibung Immunität erzielen; mit der Einverleibung des nach KLEMPERER dargestellten Pneumotoxins erhielt er dagegen keine gleichmäßig guten Resultate.

FOÀ[23] äußerte später die Ansicht, dass die widersprechenden Resultate der verschiedenen Experimentatoren darin begründet seien, dass der von ihnen verwendete Dipl. pneum. verschiedenen Varietäten angehörte, weshalb er nun in folgender Weise vorging. Er infizierte Kaninchen mit einem von ihm als toxische Varietät bezeichneten Dipl. pneum., fing vor oder nach dem Tode der Tiere das Blut auf, kultivierte in demselben die genannte Kokkenart durch 24 Stunden und hielt dann dieses Blut im Dunkeln bei niedriger Temperatur, wodurch sich die Wirkung der Kokken bis zu 60 Tagen konstant erhielt. Nach einem Monat wurde aus diesem Blute ein wässeriges Glycerinextrakt bereitet, welches, nachdem es ein Chamberlandfilter passiert hatte, an 5 aufeinander folgenden Tagen Kaninchen subkutan eingespritzt wurde. Während aber FOÀ anfangs bloß mit der toxischen Varietät des Dipl. pneum. regelmäßig Immunität zu erzielen vermochte, und zwar nur gegen Infektionen mit der gleichen Varietät, konnte er später [9] durch Verwendung von Kulturen, die durch Zusatz von LUGOLscher Lösung abgeschwächt worden waren, auch gegen eine andere Varietät des Dipl. pneum., die von ihm als septische bezeichnet wurde, immunisieren, und zwar zeigte es sich jetzt, dass die mit einer dieser beiden Varietäten erzeugte Immunität auch gegenüber der anderen Varietät wirksam war.

Freilich konnte dieses Resultat von anderen Autoren (EMMERICH, LEVY & STEINMETZ[18]) nicht bestätigt werden.

Während man anfangs weder auf den Grad der Virulenz der zur Immunisierung verwendeten Pneumoniekokken geachtet, noch den Grad der durch eine bestimmte Methode erreichten Immunität festzustellen gesucht hatte, wurde später diesen beiden Punkten eine größere Aufmerksamkeit geschenkt.

So stellte EMMERICH[27] die Forderung auf, dass man Kaninchen von 2 kg Körpergewicht erst dann als vollständig immunisiert ansehen dürfe, wenn sie die intraperitoneale Injektion von 25—30 ccm einer vollvirulenten Fleischbrühekultur gut ertragen und keine länger als 4 Stunden dauernde Temperatursteigerung zeigen.

Auch MENNES[19], welcher die Immunisierung mit der Einverleibung von sterilisierten Fleischbrühekulturen einleitete, worauf eine virulente Kultur und schließlich das Blut eines an einer Dipl. pneum.-Infektion verendeten Kaninchens eingespritzt wurde, fordert, dass das betreffende Tier erst dann als immunisiert gelten dürfe, wenn es die tödliche Dosis einer virulenten Kultur schadlos vertrage. Die Virulenz der Kultur steigerte er durch wiederholte Tierpassagen so weit, dass $^1/_{100000000}$ ccm Blut eines verendeten Kaninchens ein anderes Kaninchen mittlerer Größe in 24—26 Stunden tötete.

Bei dem Umstande, dass die Experimentatoren bei ihren Immunisierungsversuchen in recht verschiedener Weise vorgingen, ist es nicht zu wundern, dass auch ihre Beobachtungen über die Zeit des Eintrittes der Immunität und über die Dauer der letzteren untereinander nicht im Einklang stehen.

So geben G. & F. KLEMPERER[1] an, dass bei subkutanen Injektionen von Fleischbrühekulturen die Immunität erst nach 14 Tagen, bei intravenöser Injektion aber schon nach 3—4 Tagen eintrat, und dass auch die Dauer sehr wechselnd war.

Foa & Carbone[26] sahen bei Verwendung des aus Fleischbrühekulturen durch Alkohol oder schwefelsaures Ammoniak erhaltenen Niederschlages die Immunität erst nach 12—25 Tagen eintreten, und die Dauer derselben schwankte zwischen 2—4 Monaten.

Fast ebenso spät stellte sich bei der von Bunzel-Federn[17] benützten Methode — subkutane oder intravenöse Injektion des auf 58° erhitzten Blutserums von an Pneumoniekokken-Septikämie erkrankten Kaninchen — die Immunität ein, welche dann aber monatelang andauerte, und Washbourn[27] konnte bei Benützung der Methode der Gebrüder Kemperer gar erst nach 3 Wochen Immunität konstatieren, während bei der von Mosny[15] gebrauchten Methode — Injektion von filtrierten oder 3 Stunden lang auf 60° erhitzten Kulturen oder von filtrierten Mazerationsflüssigkeiten aus Organen von an Dipl. pneum.-Infektionen verendeten Tieren — die Immunität schon nach 4 Tagen, bei dem von Mennes angewendeten Verfahren (s. oben) die vollständige Immunität bei einigen Tieren nach einigen Wochen, bei anderen Tieren erst nach mehreren Monaten eintrat.

4. Passive Immunität; Gewinnung von Heilserum.

Nachdem durch Behring & Kitasato sowie durch Emmerich gezeigt worden war, dass man durch Einspritzung des Blutserums von Tieren, welche gegen Diphtherie, Tetanus oder Schweinerotlauf immunisiert worden waren, andere Tiere gegen die genannten Infektionen schützen oder letztere sogar heilen kann, lag es nahe, analoge Versuche auch bei anderen bakteriellen Infektionen anzustellen. Wir begegnen auch tatsächlich solchen Versuchen bezüglich der durch den Dipl. pneum. bei Tieren und Menschen verursachten Infektionen sehr bald nach dem Bekanntwerden der früher erwähnten Resultate, und zwar waren diese Versuche im Jahre 1891 fast gleichzeitig von Emmerich & Fawitzky[12], Foà & Carbone[26], sowie von F. & G. Klemperer[1] veröffentlicht worden.

Emmerich & Fawitzky zeigten, dass man durch Injektion von Blutserum oder (durch Auspressen von Fleisch und Organen gewonnenen) Gewebssaft gegen den Dipl. pneum. immunisierter Kaninchen andere Tiere (weiße Mäuse und Kaninchen) gegen die Wirkung einer gleichzeitig erfolgten Infektion mit dem Dipl. pneum. schützen, ja selbst die Wirkung einer einige Zeit vorher stattgefundenen Infektion aufheben kann.

Nach ihren Angaben gelingt dies aber nur durch Blutserum oder Gewebssaft von komplett immunisierten Tieren, und eine komplette Immunisierung werde wieder nur, wie dies schon früher angeführt wurde, durch eine intravenöse Injektion sehr verdünnter, hochvirulenter Kulturen erzielt, während die subkutane Injektion von abgeschwächten Kulturen bloß eine unvollständige Immunität der Tiere erzeuge und die von solchen Tieren stammende Blut- oder Gewebsflüssigkeit keine volle Heilwirkung ausübe.

In einer späteren Arbeit[28] wurde von Emmerich hervorgehoben, dass man Kaninchen nur dann als komplett immunisiert ansehen darf, wenn sie bei mindestens 2 kg Körpergewicht die intraperitonale Injektion von 25—30 ccm einer vollvirulenten Fleischbrühekultur gut vertragen und namentlich keine länger als 48 Stunden dauernde Temperatursteigerung zeigen. Emmerich hatte zur Immunisierung hochgradig verdünnte Kul-

turen von solcher Virulenz verwendet, dass die intravenöse Injektion von 0,3 ccm einer 5000—10000fach verdünnten Fleischbrühekultur hinreichte, um eine schwere Erkrankung des Versuchstieres zu erzeugen.

Foà & Carbone gaben an, dass sie durch Injektion des Blutserums von Tieren, welche sie durch Einverleibung sterilisierter Kulturen immun gemacht hatten, Mäuse gegen eine Infektion mit dem Dipl. pneum. schützen oder letztere, wenn sie schon im Gange war, heilen konnten, während bei Kaninchen die Resultate zum Teile negativ waren. Sie versuchten das von ihnen gewonnene Immunserum auch in einem Falle von menschlicher Pneumonie zur Behandlung, wobei nach der zweiten Injektion dieses Serums die Krise eintrat: sie schrieben zwar den günstigen Ausgang nicht dem Serum zu, schließen aber aus ihrer Beobachtung auf die Unschädlichkeit des letzteren.

Sie verwendeten weiterhin zu Versuchen an Tieren noch ein von Pneumonikern in verschiedenen Stadien der Krankheit gewonnenes Blutserum; allein der Erfolg war stets ein negativer, ja oft wurde sogar das tödliche Ende beschleunigt.

Später gaben Foà & Scabia[22] bezw. Foà[23], an, dass ihnen die Immunisierung von Kaninchen nur bei Verwendung einer bestimmten Varietät des Dipl. pneum. gelang (s. oben), und dass dann das Serum dieser Tiere bei anderen, mit der gleichen Varietät infizierten Tieren eine Verzögerung des Todes um einige Tage bewirkte, vorausgesetzt, dass die Einspritzung des Serums längstens 24 Stunden nach der Infektion mit dem Dipl. pneum. erfolgte. Das erwähnte Serum wurde auch in 10 weiteren Fällen von menschlicher Pneumonie verwendet; bei 4 Kranken trat die Krisis 24—48 Stunden nach der Seruminjektion ein, während bei den übrigen Patienten eine Beeinflussung der Krankheit nicht beobachtet werden konnte.

Schließlich soll noch erwähnt werden, dass zwei Jahre später Foà[29] angab, es wäre ihm gelungen, Kaninchen derart zu immunisieren, dass das Serum derselben gegen Infektionen mit beiden Varietäten (der toxischen und der septischen) des Dipl. pneum. zu schützen vermochte.

G. & F. Klemperer hatten mitgeteilt, dass sie durch Injektion des Blutserums oder des Gewebsaftes von Kaninchen, welche sie nach ihrer Methode (s. oben) immunisiert hatten, andere Tiere gegen eine Infektion mit dem Dipl. pneum. schützen, beziehungsweise eine schon erfolgte Infektion heilen konnten, wobei aber die intravenöse Injektion des Immunserums sicherer wirkte als die subkutane. Auch bei der menschlichen Pneumonie hatten sie in 6 Fällen dieses Immunserum angewendet, wobei es zwar stets zum Abfalle der Temperatur kam, der aber nur in 2 Fällen ein definitiver blieb*). Sie benutzten ferner noch das von Pneumonikern nach der Krise durch Aderlass oder Vesikantien gewonnene Blutserum zur Behandlung von künstlichen Pneumoniekokkeninfektionen bei Kaninchen und zwar ebenfalls mit anscheinend günstigem Erfolge.

Die im Jahre 1891 erschienenen Publikationen der eben citierten Autoren regten selbstverständlich auch andere Forscher zu ähnlichen Versuchen an; die Resultate derselben fielen aber sehr verschieden aus.

So konstatierte Mosny[15], dass weder das Blutserum noch der Gewebssaft immunisierter Kaninchen imstande sei, bei anderen Kaninchen

*) G. Klemperer Ztschr. f. klin. Med., 1892 versuchte später noch bei 12 anderen Pneumonikern das Immunserum; bei 5 stellte sich sogleich die Krisis, bei 7 nur ein vorübergehender Temperaturabfall ein.

künstliche Pneumoniekokken-Erkrankungen zu heilen, und Bunzel-Federn[12] gab an, dass die Heilkraft des Serums immunisierter Kaninchen mindestens eine recht schwankende sei.

Etwas bessere Resultate erhielt Arckharow[14], indem nach seinen Beobachtungen das Immunserum die Wirkung der Infektion bei Tieren nicht zum Ausbruch kommen ließ, wenn es unmittelbar nach der Infektion subkutan oder intravenös eingespritzt wurde. War aber seit der Infektion bereits ein Tag vergangen, so konnte der tödliche Ausgang nicht mehr verhindert werden. Die Wirkung des Serums hing auch davon ab, ob es an derselben Stelle wie die Pneumoniekokken oder an einer anderen Stelle injiziert wurde; im letzteren Falle blieb es nämlich ohne Einfluss auf die Injektion.

Jansson[30] behandelte 10 Pneumoniker mit dem Serum immunisierter Kaninchen; bei 1 Kranken zeigte sich keine Wirkung, während bei den übrigen zwar die Temperatur abfiel, jedoch bei 3 nur vorübergehend.

Washbourn[27] beobachtete anfangs, dass das Serum immunisierter Kaninchen andere Tiere manchmal vollkommen, manchmal nur teilweise oder gar nicht gegen Pneumokokken-Infektionen schützte. Am wirksamsten war das Serum, wenn es 8—9 Tage nach der letzten Vaccination gewonnen wurde. Er behauptete, dass man die Wirksamkeit des Serums schon aus dem Verhalten des in letzterem gezüchteten Dipl. pneum. abschätzen könne. Während nämlich dieser Coccus im normalen Kaninchenserum bei seinem Wachstume eine allgemeine Trübung der Flüssigkeit verursache, bleibe das Immunserum klar, und die Kulturmasse finde sich auf dem Boden zusammengeballt, eine Erscheinung, welche um so deutlicher hervortrete, je größer die Schutzkraft des Serums sei.

Wegen der inkonstanten Wirksamkeit des Immunserums von Kaninchen immunisierte Washbourn später[31] ein Pferd — er spritzte demselben zuerst auf 60° erhitzte Fleischbrühekulturen, hierauf Agarkulturen und schließlich lebende Fleischbrühekultur ein — wobei er auch thatsächlich bessere Resultate erhielt. Das Serum des immunisierten Pferdes schützte nämlich nicht nur Tiere gegen eine Infektion mit dem Dipl. pneum., sondern es trat auch bei seiner Verwendung in 2 Fällen von menschlicher Pneumonie Genesung ein, von welcher es freilich Washbourn dahingestellt sein ließ, ob sie wirklich dem Serum zuzuschreiben sei.

Mit dem Washbournschen Pferdeserum wollen übrigens auch Harnett[32] und Cooke[33] in Fällen von menschlicher Pneumonie Erfolge erzielt haben.

Mennes[19], welcher zuerst mit dem Immunserum von Kaninchen Versuche gemacht hatte, wendete sich später ebenfalls größeren Tieren zu, wobei es sich zeigte, dass Ziegen schon ein kräftiger wirkendes Serum und Pferde ein noch wirksameres Serum lieferten.

Pane[34] immunisierte ebenfalls größere Tiere, nämlich Kühe und Esel. (Für die Immunisierung benutzte er einen so stark virulenten Pneumoniecoccus, dass der 20. Teil von $^1/_{1000000}$ ccm einer Fleischbrühekultur Kaninchen von beliebigem Körpergewichte in längstens 6 Tagen tötete.) Die stärkste Heilwirkung zeigte das Eselserum, indem es, in einer Menge von 0,75 ccm in die Ohrvene eines Kaninchens eingespritzt, dieses Tier mindestens gegen das 20fache der Dosis letalis minima, auch wenn diese 30—60 Minuten früher injiziert worden war, zu schützen vermochte, während von dem Serum eines immunisierten Kaninchens 1 ccm er-

forderlich war, um die gleiche Wirkung zu erzielen. Mengen von 3 ccm des Eselserums schützten das Tier sogar gegen eine 20000fache Dosis letalis. Bei subkutaner Einverleibung war dagegen das Serum viel weniger wirksam.

Pane behandelte mit dem Eselserum auch Fälle von menschlicher Pneumonie und zwar zuerst 23 Fälle, von welchen nur 2 einen tödlichen Ausgang nahmen, und später 9 Fälle, von denen 1 starb. Er will sich hierbei überzeugt haben, dass sein Serum um so wirksamer war, je mehr kapseltragende Kokken im Sputum sich fanden, weshalb er die Kapselbildung für ein Zeichen der Degeneration der Kokken erklärt. Er behauptet ferner auf Grund seiner Erfahrungen, dass durch rechtzeitige Anwendung seines Serums in jedem noch so schweren Falle von Pneumonie der tödliche Ausgang sich abwenden lasse. Freilich sei es besonders wichtig, dass das Serum so früh als möglich zur Anwendung komme, da dann oft schon eine Gesamtdosis von 20 ccm für die subkutane Injektion ausreiche; bei jeder Verschlechterung des Zustandes müsse die Injektion wiederholt werden. Seien jedoch die Kokken einmal in die Blutbahn gelangt, so lasse sich der letale Ausgang gewöhnlich nicht mehr abwenden.

Das Panesche Serum wurde auch von anderen italienischen Aerzten in Anwendung gezogen, so von de Renzi[35], welcher mit demselben 16 Pneumoniker behandelte, von denen nur 2 starben, während Concetti[36] das genannte Serum auch in 26 Fällen von Meningitis* versuchte, wobei es mittels Lumbalpunktion einverleibt wurde; er will in 26 % der Fälle Heilung erzielt haben.

Etwas reservierter lautet das Urteil von Cantieri[37] über das Panesche Serum, indem er meint, dass durch letzteres nur das Fieber und die Allgemeinerscheinungen günstig beeinflusst werden.

Auch Spolverini[38], welcher übrigens außer dem Paneschen Serum auch normales Serum von Tieren und Serum von Pneumonierekonvaleszenten für die Behandlung der menschlichen Pneumonie verwendet hatte, spricht sich in ähnlicher Weise wie Cantieri aus. Noch weniger günstig lautet das Urteil von Banti & Pieraccini[39], welche mit dem Paneschen Serum 21 Pneumoniker behandelt hatten; nach ihren Beobachtungen wurden nicht einmal die Krankheitssymptome beeinflusst.

Eyre & Washbourn[40] prüften die Schutzkraft des Paneschen Serums gegen fünf aus Speichel oder pneumonischem Exsudat gewonnene Rassen des Dipl. pneum., wobei es sich zeigte, dass das Serum gegen vier dieser Rassen sehr wirksam war, nicht aber gegen die fünfte Rasse.

Es liegen noch von anderen Autoren (Jansson[30], Pignatti[41], Tyler[42], Fanoni[13], Snively[14], Goldsborough[45], Sears[46] Mitteilungen über die Behandlung der menschlichen Pneumonie mit dem Serum immunisierter Tiere vor, ohne dass aber immer die Art der Gewinnung dieses Serums genauer angegeben wird: im allgemeinen lauten die Urteile der meisten dieser Autoren günstig.

Fanoni, welcher 6 Fälle mit dem Paneschen Serum behandelte, konnte 5mal einen günstigen Erfolg verzeichnen.

Snively hat aus der Litteratur 106 mit dem Serum immunisierter Tiere behandelte Fälle von menschlicher Pneumonie zusammengestellt.

---

*) Auch Righi (Rif. med., 1895) behandelte einen an Meningitis erkrankten Knaben mit Serum, welches aber von einem Rekonvaleszenten nach Meningitis stammte; der Krank genas.

von welchen 93 geheilt wurden und 13 starben. (Er selbst behandelte mit einem Serum von unbekannter Herkunft 6 Kranke, von denen 5 genasen.)

GOLDSBOROUGH bringt eine Tabelle von 395 Fällen menschlicher Pneumonie, lobärer und lobulärer, in denen mit Antipneumonieserum (zum Teil auch mit dem Blutserum von Pneumonierekonvaleszenten) behandelt worden war, und wobei sich bloß 5 % Todesfälle ergaben, während in Amerika die tödlichen Fälle bei Pneumonie in den Krankenhäusern 25—35 % erreichen. (Von ihm selbst waren 9 Kranke mit dem MULFORDschen Serum behandelt worden, von denen 7 geheilt wurden.)

SEARS berichtet über 12 Fälle von Pneumonie, zu deren Behandlung er ein Serum in Anwendung zog, über dessen Bereitungsweise er aber nichts angiebt. 4 von den Patienten starben, und auch bei den übrigen wurde weder das Fieber, noch die Krankheitsdauer, noch der Lungenprozess selbst günstig beeinflusst. Allerdings war die Mehrzahl der Patienten erst am 4. oder 5. Krankheitstage in Behandlung genommen worden.

Hier soll noch erwähnt werden, dass für die Behandlung der menschlichen Pneumonie von einigen Autoren auch das Blutserum von Pneumonierekonvaleszenten verwendet worden war, so von G. & F. KLEMPERER (s. oben), SPOLVERINI (s. oben), NEISSER[47], AUDEOUD[48], HUGHES & CARTER[49], WEISBECKER[50], HUBER & BLUMENTHAL[51].

NEISSER hatte das erwähnte Serum bei 3 Kranken in Verwendung gezogen; bei 2 trat am Tage der Injektion, bei dem 3. Kranken 2 Tage später die Krisis ein.

AUDEOUD hatte in 2 Fällen von Pneumonie das Blutserum, welches Pneumonierekonvaleszenten 6 und 11 Tage nach der Krise entnommen worden war, subkutan eingespritzt, worauf in wenigen Stunden eine typische Krise sich einstellte, die freilich nur in 1 Falle definitiv blieb.

HUGHES & CARTER konnten bei den 14 von ihnen mit dem genannten Serum behandelten Kranken keinen günstigen Erfolg beobachten, während WEISBECKER berichtet, dass in 21 Fällen von Pneumonie die Injektion des Serums von Pneumonierekonvaleszenten erfolgreich gewesen war; seine Angaben können aber nicht als beweisend angesehen werden.

HUBER & BLUMENTHAL, welche mit dem Blutserum von Pneumonierekonvaleszenten nur bei Kaninchen, nicht aber bei Mäusen eine Schutzwirkung gegen Infektionen mit dem Dipl. pneum. erzielen konnten, behandelten mit einem solchen Serum auch 14 Pneumoniker, wobei sie zwar in fast allen Fällen eine günstige Wirkung auf das subjektive Befinden der Kranken, nicht aber eine direkte Beeinflussung der Pneumonie beobachten konnten.

Weiter ist noch die Angabe PANSINIS[52] anzuführen, dass man durch Injektion des normalen Blutserums von Hunden und Menschen, welche nach der Ansicht PANSINIS eine natürliche Immunität gegen Pneumoniekokkeninfektionen besitzen sollen, diese heilen könne; er hält nur die Behandlung der menschlichen Pneumonie mit einem solchen Serum nicht für empfehlenswert, weil man für diesen Zweck viel zu große Mengen verwenden müsste. Die von FOÀ[23] mit normalem Hundeserum an Pneumonikern angestellten Versuche fielen sogar direkt ungünstig aus.

Schließlich soll hier noch anhangsweise bemerkt werden, dass von einigen Autoren (BESSONE[53], TALAMON[54], CAPITAN[55], RAYNAUD[56]) für die Behandlung der menschlichen Pneumonie Diphtherieserum versucht worden war.

Bessone behandelte in dieser Weise 21 Kranke, wobei er zwar keine spezifische Wirkung, aber eine geringere Mortalität konstatiren konnte.

Aehnliches beobachtete auch Talamon bei den 50 mit Diphtherieserum behandelten Kranken; namentlich am 1. und 2. Tage der Pneumonie trat die günstige Wirkung des Serums besonders deutlich hervor.

Capitan und Raynaud hatten nur je einen Patienten in der angegebenen Weise behandelt; diese genasen.

Wenn man die bisherigen Versuche, durch den Dipl. pneum. verursachte Affektionen, insbesonders die menschliche Pneumonie, durch Einverleibung des Serums von immunisierten Tieren zu heilen, in objektiver Weise prüft, so kommt man zu der Ueberzeugung, dass nicht nur die in dieser Beziehung gewonnenen Resultate untereinander nicht in Einklang stehen, sondern dass auch die angeblichen Erfolge noch durchaus nicht über jeden Zweifel sichergestellt sind. Es bedarf wohl keiner weiteren Auseinandersetzung, dass der bei einer Krankheit, welche, wie die Pneumonie, sehr häufig ohne jede Behandlung heilt, nach einer bestimmten Behandlungsmethode beobachtete günstige Ausgang nur dann mit Sicherheit der letzteren zugeschrieben werden darf, wenn diese Beobachtung in sehr vielen Fällen gemacht werden kann. Dies ist aber bei der Serumbehandlung der Pneumonie bisher nicht geschehen.

Wenn wir uns nun fragen, woher es kommt, dass es bisher nicht möglich war, für die Behandlung der Pneumonie ein ebenso sicher wirkendes Heilserum zu gewinnen, wie es für die Diphtherie gelungen ist, und weshalb die einzelnen Experimentatoren mit dem von ihnen dargestellten Heilserum keine untereinander übereinstimmenden Resultate erzielten, so müssen wir zur Beantwortung mehrere Momente heranziehen.

Ein Moment ist schon durch die Thatsache gegeben, dass die einzelnen Experimentatoren, wie früher auseinandergesetzt worden ist, bei der Gewinnung eines Heilserums, bezw. bei der aktiven Immunisierung der Tiere, sich sehr verschiedener Methoden bedient haben und zwar Methoden, welche durchaus nicht als gleichwertig bezeichnet werden können. Hierbei muss insbesondere betont werden, dass man namentlich in der ersten Zeit der gedachten Versuche weder bestrebt war, für die Immunisierung Pneumokokkenstämme von stets gleich bleibender und zwar sehr hoher Virulenz zu verwenden, noch einen möglichst hohen Grad von Immunität zu erreichen, ja nicht einmal den Grad der Immunität festzustellen versuchte. In dieser Beziehung machte unter den Experimentatoren der ersten Zeit allerdings Emmerich eine Ausnahme, indem er, wie wir früher gehört haben, einerseits zur Immunisierung eine Kultur von sehr hoher, genau bestimmter Virulenz benutzte, anderseits angab, in welcher Weise man bei Kaninchen die komplette Immunität feststellen könne.

Von den späteren Experimentatoren sind noch Mennes und Pane zu erwähnen, welche beide mit sehr virulenten Kulturen gearbeitet hatten, nämlich ersterer mit einem Dipl. pneum. von solcher Virulenz, dass von dem Blute eines an der Infektion mit diesem Coccus verendeten Kaninchens $^{1}/_{100\,000\,000}$ ccm genügte, um ein anderes Kaninchen in 24 bis 36 Stunden zu töten, während von der von Pane verwendeten Fleischbrühekultur 0,1 ccm einer 10000fachen Verdünnung ein Kaninchen bei intravenöser Einverleibung in 2 Tagen zu töten vermochte.

Ein weiteres Moment ist darin zu suchen, dass man, wenigstens in der ersten Zeit, bezüglich der Art des Zustandekommens der Immunität

gegen die durch den Dipl. pneum. verursachten Infektionen einer irrigen Anschauung huldigte.

So waren G. & F. Klemperer[1] der Meinung, dass diese Immunität darauf beruhe, dass im Blute der immunisierten Tiere in ähnlicher Weise, wie es bei der Immunisierung gegen Diphtherie und Tetanus geschieht, ein Antitoxin (Antipneumotoxin) entstehe, welches zwar die Pneumoniekokken nicht töte, aber die Wirkung des von diesen gebildeten und von den Gebrüdern Klemperer, wie wir früher gehört hatten, angeblich sogar rein dargestellten Giftes (Pneumotoxin) aufzuheben imstande sei. Sie fanden eine Bestätigung ihrer Meinung auch in einem von ihnen vorgenommenen Versuche, welcher darin bestand, dass eine filtrierte, keimfreie Fleischbrühekultur, wenn sie mit dem Immunserum vermischt wurde, bei Tieren keine oder nur eine vorübergehende Temperatursteigerung hervorrief, während sie für sich das Tier tötete oder schweres Fieber erzeugte. Sie erklärten demnach auch die Heilung der menschlichen Pneumonie durch die Annahme der Entstehung von Antipneumotoxin im Blute des Kranken und zwar in solcher Menge, dass das Pneumotoxin hierdurch vollkommen neutralisiert werde; der Organismus könne dann die giftfrei gewordenen Kokken leicht zerstören, und so wie dies geschehen sei, trete die Krise ein. Führe man dem Pneumoniker überdies Serum von immunisierten Tieren zu, so werde der Organismus noch viel schneller von dem Pneumotoxin befreit; das Immunserum werde auf diese Weise zum Heilserum.

Mosny[15] vertrat eine ähnliche Anschauung, d. h. auch er schrieb dem Immunserum eine »toxinicide« Eigenschaft zu, da nach seinen Beobachtungen der Dipl. pneum. in diesem Serum wenigstens 1 Monat lang seine Lebensfähigkeit und teilweise auch seine Virulenz behielt, während er im Serum von nicht immunisierten Kaninchen in 4 Tagen zu Grunde ging.

Auch Foà pflichtete zuerst der Theorie der Gebrüder Klemperer bei, später[23] aber suchte er die Ursache der Immunität »in der gesteigerten Widerstandsfähigkeit der Gewebe«.

Der Ansicht von der Bildung antitoxischer Stoffe im Blute von Pneumonikern begegnen wir noch bei Huber & Blumenthal[51]; freilich meinen sie, dass diese Stoffe nicht imstande oder wahrscheinlicher nicht konzentriert genug seien, um ein Fortschreiten der Pneumonie zu verhindern.

Der eben entwickelten Theorie von der antitoxischen Wirkung des Immunserums war zuerst Bonome[11] entgegengetreten, indem er die Immunität auf eine Erhöhung der natürlichen bactericiden Kräfte des Blutes bezog, unter deren Wirkung die Pneumoniekokken im immunisierten Körper zu Grunde gehen.

Noch schärfer wurde die Ansicht von der bactericiden Wirkung des Blutes der gegen den Dipl. pneum. immunisierten Tiere von Emmerich[28] formuliert. Nach ihm befinde sich nämlich im Blute solcher Tiere eine Substanz, welche durch Verbindung des Globulins mit einem von den Pneumoniekokken ausgeschiedenen oder in deren Leibessubstanz enthaltenen Bakteriengifte entstehe. Diese Substanz, von Emmerich Immuntoxinproteïn genannt, könne nur schwer in die Zellen des Körpers eindringen und sei deshalb für letzteren ungiftig; in die Bakterienzellen, also in die Pneumoniekokken, vermöge sie aber schnell einzudringen, werde in diesen in Toxin und Immunproteïn gespalten, welche beide in statu nascendi auf die Bakterienzellen giftig wirken und sie vernichten.

Andere Autoren und zwar solche, welche in der Immunitätslehre auf dem Standpunkte Metschnikoffs stehen, schreiben der Phagocytose auch bei der Immunität gegen den Dipl. pneum. eine entscheidende Rolle zu.

So glaubt Issaeff[16], dass das Serum der gegen den Dipl. pneum. immunisierten Tiere weder eine baktericide, noch eine antitoxische Wirkung besitze, sondern dass es die Leukocyten zu einer intensiven Phagocytose anrege.

Mennes[19] vertritt eine ähnliche Ansicht; da er unter dem Mikroskope beobachtete, dass in einem normalen Serum die Leukocyten gegenüber den Pneumoniekokken sich ziemlich indifferent verhalten, während sie im Immunserum fast mit »Erbitterung« über den Dipl. pneum. herfallen, so glaubt er, dass die Immunität gegen die genannte Bakterienart auf einer Modifikation des Serums beruht, durch welche erst indirekt eine aktive Phagocytose hervorgerufen werde.

Auch Pane[34] schreibt den Leukocyten eine wichtige Rolle zu; nur stellt er sich vor, dass durch Einverleibung des Immunserums die Leukocyten angeregt werden, Stoffe auszuscheiden, welche den Organismus gegen die Pneumoniekokken zu schützen vermögen.

Die Frage nach der Herkunft der Schutzstoffe, welche in einem gegen den Dipl. pneum. immunisierten Organismus auftreten, wurde von Wassermann[13] durch eine Reihe von Experimenten zu lösen versucht. Nachdem er sich überzeugt hatte, dass das Extrakt keines der Organe eines gesunden Tieres (Kaninchen) gegen die tödliche Dosis einer Aufschwemmung von Pneumoniekokken (0,001 ccm) zu schützen vermochte, immunisierte er Kaninchen mit allmählich steigenden Dosen virulenter Kulturen des Dipl. pneum. und fand dann, dass von dem Blutserum dieser Tiere 0,8—1 g eine Maus gegen eine 24 Stunden nach der Seruminjektion stattfindende Infektion mit 0,4 ccm Kulturaufschwemmung, also gegen eine beiläufig 400fache Dosis letalis, schützte, während vom Knochenmarke schon 0,2 g alle Mäuse gegen die 100—200fache Dosis letalis zu schützen vermochte; die Schutzkraft des Knochenmarks verhielt sich also zu jener des Blutserums wie 1000 : 400. Eine deutliche Schutzkraft zeigte auch die Thymus, während durch Injektion des Extraktes der Milz oder der Lymphdrüsen bloß der Eintritt des Todes der infizierten Tiere verzögert wurde, bei Injektion des Extraktes der Nieren, Nebennieren, Lungen, Leber, des Gehirns, der Eierstöcke aber nicht einmal eine Verzögerung des Todes beobachtet werden konnte.

Wassermann wies ferner nach, dass im ersten Stadium der Bildung der Schutzstoffe insbesondere die Schutzkraft des Knochenmarks hervortrat, obwohl in diesem Zeitpunkte auch die lymphatischen Organe noch eine stärkere Schutzwirkung zeigten als das Blutserum. Es glückte ihm ferner, ein Kaninchen in einem Stadium zu töten, in welchem das Blutserum noch gar keine, wohl aber die blutbildenden Organe schützende Eigenschaften zeigten; endlich konnte er bei einem Kaninchen auch eine isolierte Wirkung des Knochenmarks nachweisen, während er bei einem zweiten Kaninchen, welches 1 Tag später als das vorige getötet wurde, nicht mehr das Knochenmark, wohl aber die Lymphdrüsen, Thymus und Milz bis zu einem gewissen Grade wirksam fand. Er schloss aus diesen Versuchen, dass der Dipl. pneum. im Knochenmarke einen spezifischen Reiz setzt, welcher zur Bildung spezifischer Antikörper führt, während die Lymphdrüsen, Thymus und Milz bloß Reservoirs dieser Schutzkörper darstellen. Der Zeitpunkt, bis zu welchem

die Antikörper in genügender Menge entstanden und ins Blut übergetreten sind, entspricht der Akme der Erkrankung.

Auch in dem Knochenmarke des Oberschenkels eines vor der Krise verstorbenen Pneumonikers konnte Wassermann Schutzkörper nachweisen, da durch Einspritzung von 0,1 ccm dieses Markes eine Maus gegen eine 24 Stunden später erfolgende Infektion mit 0,1 ccm Kulturaufschwemmung vollständig geschützt und bei zwei anderen Mäusen wenigstens eine Verzögerung des Todes erreicht wurde.

Obwohl trotz verschiedenartiger Versuche auch gegenwärtig die Art des Zustandekommens der Immunität gegen den Dipl. pneum. nicht vollständig aufgeklärt erscheint, so steht doch das eine fest, dass das Serum der gegen die genannte Bakterienart immunisierten Tiere nicht etwa, wie man zuerst geglaubt hatte, eine antitoxische, sondern eine bactericide Wirkung gegenüber dem Dipl. pneum. äußert, sowie ja auch festzustehen scheint, dass die von den Pneumoniekokken gebildeten Toxine nicht, wie es bei den Diphtherie- und Tetanusbazillen geschieht, ausgeschieden werden, sondern mehr oder weniger fest an die lebende Bakterienzelle gebunden sind, also zu den Endotoxinen gehören.

Wir haben nun bisher bei allen baktericiden Sera die Erfahrung gemacht, dass ihre therapeutische Anwendung viel weniger Erfolge aufweist als jene der antitoxischen Sera (Diphtherie- und Tetanusheilserum); es ist daher nicht auffallend, dass auch das Antipneumonieserum in dieser Beziehung keine Ausnahme macht.

Die Ursache dieser Erscheinung sucht Römer [57] darin, dass für die baktericiden Sera das Gesetz der Multipla nicht in dem Maße besteht wie für die antitoxischen Sera, da für das Zustandekommen der baktericiden Wirkung des Immunserums der lebende Organismus notwendig ist, welcher erst aus dem Immunserum die zur Vernichtung der Bakterien erforderlichen Kräfte entwickelt. Es genügt also nicht, wie Römer weiter ausführt, eine bestimmte Menge eines Immunkörpers in den Organismus einzuführen, sondern es muss nach der Ehrlichschen Theorie der erkrankte Körper auch eine entsprechende Menge von Komplementen liefern, was aber nicht immer zu geschehen pflegt. Man könnte aber, so wie man künstlich eine unbegrenzte Menge von Immunkörpern darzustellen und einzuführen vermag, daran denken, auf gleiche Weise Quellen von Komplementen zu erschließen. Auch dies ist schon geschehen; es hat sich aber hierbei gezeigt, dass für den menschlichen Organismus die Zufuhr von fremden Komplementen nicht die erwartete Wirkung hervorbringt und zwar deshalb, weil diese Komplemente durch Bindung im menschlichen Organismus sehr leicht die Entstehung von Antikomplementen verursachen und vom spezifischen Immunkörper abgelenkt werden können. Da nach der Ehrlichschen Theorie die toxische Bakterienzelle aus einer Vielheit von verschiedenartigen Gruppen besteht, deren jede einem bestimmten Immunkörper einen isolierten Angriffspunkt darbietet, so wird, wie Römer glaubt, eine bakterielle Infektion um so erfolgreicher bekämpft werden können, je mehr Arten von Immunkörpern zur Einwirkung kommen; ein ideales, baktericides Heilserum müsste daher Immunkörper für alle Gruppen der Bakterienzellen enthalten. Da man einerseits bei der Immunisierung mit lebenden Bakterien und anderseits bei der Immunisierung einer einzigen Tierspecies wahrscheinlich immer nur einen Bruchteil der möglichen Antikörper erhält, so ergiebt sich nach der Ansicht Römers für die Herstellung eines Heilserums überhaupt und im besondern eines Heilserums gegen Pneu-

mokokkeninfektionen als erste Forderung, dass dieses Serum nicht von einer einzigen Tierspecies, sondern von möglichst verschiedenen, aber sonst geeigneten Tierarten gewonnen werde.

Ein solches Serum ließ Römer von der Firma Merck in Darmstadt herstellen und benutzte es für die Behandlung des Ulcus serpens corneae, welches bekanntlich durch den Dipl. pneum. verursacht wird. Vor der Inangriffnahme dieser Behandlung waren aber noch mehrere Vorfragen zu erledigen.

Die erste Frage bezieht sich auf die vollständige Identität des bei dem Ulcus serpens vorkommenden Dipl. pneum. mit dem Dipl. pneum. der krupösen Pneumonie. Obwohl daran von vornherein kaum zu zweifeln war, so glaubte Römer doch den vollen Beweis hierfür dadurch erbringen zu sollen, dass er zeigte, dass das Serum, welches von einem mit dem Erreger der menschlichen Pneumonie immunisierten Tiere stammte, die Wirkungen der tödlichen Dosis einer aus einem Ulcus serpens gewonnenen Kultur paralysierte.

Eine zweite Frage dreht sich darum, ob nicht nur während des Verlaufes der menschlichen Pneumonie, sondern auch eines Ulcus serpens spezifische Schutzkörper entstehen. Die Untersuchung ergab nun, dass zwar bei der Pneumonie, auch wenn sie zum Tode geführt hatte, im Blute stets spezifische Antikörper nachzuweisen waren, während ein solcher Nachweis bei dem Ulcus serpens niemals gelang, indem das Blutserum von Personen, welche mit dem genannten Prozesse behaftet waren, niemals Mäuse gegen die gewöhnliche Dosis letalis einer Pneumokokkenkultur zu schützen vermochte. Römer nimmt deshalb an, dass bei dem Ulcus serpens die Resorption der in der Hornhaut vorhandenen, spezifischen Pneumokokkenbestandteile eine viel zu geringe sei, weshalb sich die Notwendigkeit ergebe, diesem Mangel von spezifischen Schutzstoffen durch Einverleibung eines spezifischen Serums abzuhelfen. Es schließt sich freilich daran die Frage, ob dieses Serum im menschlichen Organismus auch verarbeitet werde, eine Frage, welche Römer auf Grund von Versuchen bejahen zu können glaubt.

Eine weitere Frage besteht darin, ob die spezifische Wirkung eines Heilserums auch in der Hornhaut zur Aeußerung kommt, d. h. ob die in diesem Serum enthaltenen Schutzkörper auch in die gefäßlose Cornea gelangen können. Diese Frage konnte Römer auf Grund von Tierversuchen nicht nur bezüglich des antitoxischen Diphtherieserums, sondern auch bezüglich des baktericiden Pneumokokkenserums bejahend entscheiden; es war ihm nämlich gelungen, sowohl Kaninchen als Affen durch Pneumokokkenserum so weit zu immunisieren, dass eine Infektion der Hornhaut mit dem Dipl. pneum. wirkungslos blieb, während sie bei den Kontrolltieren zwar kein Ulcus serpens, aber doch eine schwere Ceratitis und Iritis im Gefolge hatte.

Was nun die Heilwirkung des genannten Serums betrifft, so wurde diese zuerst an Kaninchen geprüft. Zu diesem Behufe wurde die Hornhaut mit einer in das Blut einer an einer Pneumokokkeninfektion verendeten Maus getauchten Nadel geritzt; es entstand schon nach 14 bis 16 Stunden eine diffuse Ceratitis, und das Tier ging in 2 Tagen an Septikämie zugrunde. Wurde aber 6—10 Stunden nach der Infektion eine entsprechende Menge des Heilserums subkutan injiziert, so kam es bloß zu einer mäßigen Schwellung der Augenlider und zu einem Infiltrate in der Hornhaut, welches zwar exulzerierte, aber nicht zu einer Perforation führte und mit Hinterlassung einer Hornhauttrübung ausheilte.

Die von Römer hierauf an Menschen mit Ulcus serpens corneae versuchte Serumbehandlung bewies nicht nur, dass sie unschädlich sei, sondern sie äußerte nach der Auffassung Römers in 3 Fällen sogar eine direkte Heilwirkung, oder erwies sich mindestens als ein Unterstützungsmittel für eine konservative Therapie des Ulcus serpens. Den Schwerpunkt der Serumbehandlung sieht übrigens Römer mehr in der prophylaktischen Wirkung derselben, da man hoffen kann, durch diese Behandlung die Entwicklung eines Ulcus serpens nach oberflächlichen Verletzungen der Hornhaut hemmen oder gar verhindern zu können.

In einer späteren Arbeit (1892) berichtete Römer, dass der nach seinen Angaben erfolgten Herstellung von Pneumokokkenserum »ungeahnte« Schwierigkeiten in den Weg getreten waren; sämtliche großen Versuchstiere fielen dem Immunisierungsverfahren zum Opfer und monatelange Versuche waren notwendig, um zunächst einmal über geeignete Immunisierungsmethoden ins klare zu kommen. Erst in den letzten Wochen war es gelungen, ein Serum, wenn auch mit geringem Gehalte an Schutzstoffen, herzustellen. Mit diesem Serum wurden 8 Fälle von beginnendem Ulcus serpens behandelt, die sämtlich gut, d. i. mit Hinterlassung sehr feiner Maculae ausheilten. Trotzdem will Römer noch keine Schlüsse auf eine kurative Wirkung des Serums ziehen, behauptet aber, dass letzteres eine prophylaktische Wirkung besitze, eine Behauptung, welche er im Jahre darauf (1893) dahin erweitert, dass die rechtzeitige Verwendung seines Serums derzeit das sicherste Mittel sei, um die Infektion einer oberflächlichen Hornhautverletzung durch den Dipl. pneum. zu verhüten.

Ueber die kurative Wirkung teilt er noch mit, dass bisher 68 Fälle behandelt worden waren, von denen 20 im allerersten Stadium sich befanden und sofort geheilt wurden, während von den übrigen 48 vorgeschrittenen Fällen 38, d. i. 80 %, geheilt wurden.

Wenn auch dieser Bericht günstig lautet, so müssen doch weitere Erfahrungen abgewartet werden, bis man ein definitives Urteil über die Wirkung des, sei es nach der Römerschen oder einer anderen Methode, gewonnenen Pneumokokkenserums beim Ulcus serpens fällen darf; das gleiche gilt aber auch bezüglich der Wirkung des genannten Serums bei anderen durch den Dipl. pneum. verursachten Erkrankungen, insbesondere bei der menschlichen Pneumonie.

Litteratur.

[1] G. & F. Klemperer, Berl. klin. Woch., 1891. — [2] Grisolle, Traité de la pneum. Paris 1864. — [3] Rieselle, Vierteljahrsschr. f. ger. Med., 1889, Bd. 50 u. 51. — [4] Möllmann, Berl. klin. Woch., 1887. — [5] A. Fränkel, Ztschr. f. klin. Med., 1886. — [6] Foà & Bordoni-Uffreduzzi, Deutsche med. Woch., 1886. — [7] Biondi, Ztschr. f. Hyg., 1887. — [8] Kruse & Pansini, ebd., 1891. — [9] Foà, Giorn. d. l. Accad. di med. di Torino, 1895. — [10] Netter, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1887. — [11] Bonome, Rif. med., 1891. — [12] Emmerich & Fawitzky, Münch. med. Woch., 1891. — [13] Wassernann, Deutsche med. Woch., 1899. — [14] Arckharow, Arch. de méd. expér., 1892, t. 4. — [15] Mosny, Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., 1892. — [16] Issaeff, Ann. Pasteur, 1893. — [17] Bunzel-Federn, Arch. f. Hyg., 1894, Bd. 20. — [18] Levy & Steinmetz, Arch. f. exper. Path., 1896, Bd. 37. — [19] Mennes, Ztschr. f. Hyg., 1897. — [20] Belfanti, Rif. med., 1892. — [21] Vassale & Montanaro, Gazz. d. osped., 1891. — [22] Foà & Scabia, Gazz. med. di Torino, 1892. — [23] Foà, Ztschr. f. Hyg., 1893. — [24] Silvestrini & Baduel, Il Policlinico, 1894 und Gazz. d. Ospedali, 1894. — [25] Foà, Il Policlinico, 1890. — [26] Foà & Carbone, Gazz. med. di Torino, 1891 und Rif. med., 1891. — [27] Washbourn,

Journ. of pathol. and bacter., 1894/1895. — [28] Emmerich, Ztschr. f. Hyg., 1894. — [29] Foà, Giorn. d. l. accad. di med. di Torino, 1895. — [30] Jansson, Ref. in Centralbl. f. Bakt., 1892, Bd. 12 u. in Baumg. Jahresber., 1893. — [31] Washbourn, Brit. med. Journ., 1897. — [32] Harnett, ibid. — [33] Cooke, ibid. — [34] Pane, Rif. med., 1897 u. 1898. — [35] de Renzi, Gazz. d. osped., 1896. — [36] Concetti, Bull. d. R. Accad. med. di Roma, 1899. — [37] Cantieri, Morgagni 1899. — [38] Spolverini, Ann. d'ig. sperim., 1899. — [39] Banti & Pieraccini, Lo Sperim., 1899. — [40] Eyre & Washbourn, Brit. med. Journ., 1899. — [41] Pignatti, Rif. med., 1899. — [42] Tyler, The journ. of the amer. med. assoc., 1901. — [43] Fanoni, New-York med. Journ., 1899. — [44] Snively, Ref. in Baumg. Jahresber., 1901. — [45] Goldsborough, The journ. of the amer. med. assoc., 1901. — [46] Sears, Boston med. and surg. journ., 1901. — [47] Neisser, Deutsche med. Woch., 1892. — [48] Audeoud, Rev. méd. d. l. Suisse rom., 1893, t. 13. — [49] Hughes & Carter, Ther. Gaz., 1894. — [50] Weisbecker, Münch. med. Woch., 1898. — [51] Huber & Blumenthal, Berl. klin. Woch., 1897. — [52] Pansini, Zieglers Beitr. z. path. Anat., 1893, Bd. 12. — [53] Bessone, La cura della polmonite crupale collo siero antidifterico, 1898. — [54] Talamon, Méd. moderne, 1901. — [55] Capitan, ibid. — [56] Raynaud, ibid. — [57] Römer, Arch. f. Ophthalmol., 1902, Bd. 54; Bericht über die 30. u. 31. Versammlung der ophthalmolog. Ges., Heidelberg 1902 u. 1903.

XXXI.

Immunität bei den durch den Micrococcus meningitidis cerebrospinalis (Diplococcus intracellularis meningitidis) verursachten Erkrankungen.

Von

A. Weichselbaum

in Wien.

Da unter den durch den obengenannten Coccus verursachten Krankheiten die Meningitis cerebrospinalis die häufigste und wichtigste ist, so wäre hier vor allem die Immunität gegen diese Krankheit und zwar zunächst die angeborene und die durch Krankheiten erworbene Immunität zu besprechen. Allein unsere Kenntnisse über die letztgenannten Arten von Immunität sind fast Null, so dass wir uns hier bloß mit der künstlichen Immunität gegen den Micrococcus meningitidis cerebrospinalis, welchen wir der Kürze halber Meningococcus nennen wollen, zu befassen haben.

Freilich liegen auch über diese Art von Immunität bisher nur zwei Arbeiten vor, nämlich von Jäger[1] und von Lepierre[2]. Doch auch von diesen behandelt die erstere die künstliche Immunisierung nur nebenbei, da der Autor bloß den Zweck verfolgte, durch Immunisierung von Tieren ein genügend hochwertiges Serum zu erhalten, welches auch in höheren Verdünnungen die »echten Meningokokkenstämme« agglutiniert, die verwandten oder mehr weniger ähnlichen Kokken aber unbeeinflusst lässt. Zu diesem Behufe wurden nur Kaninchen verwendet, welchen Jäger abgetötete und in Kochsalz aufgeschwemmte Kulturen in die Ohrvene injizierte, wobei er mit kleinen Dosen begann und bei den späteren Injektionen zu immer größeren und schließlich zu sehr großen Mengen überging. Das Blutserum dieser Tiere wurde dann nicht auf seine immunisierende, sondern, wie schon früher erwähnt, bloß auf seine agglutinierende Fähigkeit geprüft; überdies muss noch unter Hinweis auf die in diesem Handbuche, 13. und 14. Lieferung S. 263 u. ff. und 273 u. ff. angeführten Gründe bemerkt werden, dass die von Jäger benützten »echten Meningokokkenstämme« offenbar gar nicht dem Micrococcus meningitidis cerebrospinalis entsprachen.

Was die Immunisierungsversuche von Lepierre betrifft, so wurden bisher bloß die bei kleinen Tieren von ihm erhaltenen Resultate mitgeteilt, während er sich den Bericht über die an größeren Tieren gewonnenen Ergebnisse für einen späteren Zeitpunkt vorbehielt.

Da Lepierre auch über die Art der Bildung giftiger Produkte seitens des Meningococcus Untersuchungen angestellt hatte, und mit diesen seine Immunisierungsversuche im Zusammenhange stehen, so wollen wir zunächst die erstgenannten Untersuchungen berücksichtigen.

Lepierre behauptet, dass giftige Körper sowohl in den Zellleibern des Meningococcus enthalten seien, als auch von diesen Kokken ausgeschieden werden; er bezeichnet sie zusammen als das Meningokokkentoxin. Dasselbe hat, wie er behauptet, viele Analogieen mit dem Gonokokkentoxin und findet sich in Fleischbrühekulturen schon nach einigen Tagen. Spritzt man spontan abgestorbene oder durch Erhitzen auf 56—58° getötete Meningokokken einem der gewöhnlichen Versuchstiere unter die Haut oder in die Bauchhöhle, so entsteht eine fieberhafte Reaktion; das Tier ist traurig und zeigt keine Fresslust. Bei der subkutanen Einverleibung kann es auch lokal zur Abszessbildung kommen. Die Erscheinungen dauern, wenn die Dosis keine tödliche war, 3—4 Tage, während welcher Zeit das Tier auch viel von seinem Körpergewicht verliert. Es kann dann nach mehreren Wochen noch zu Grunde gehen oder es erholt sich langsam und zeigt dann einen gewissen Grad von Immunität, die durch weitere Injektionen von abgetöteten Kokken noch einer Steigerung fähig ist. Nach intravenöser Einverleibung treten die gleichen Erscheinungen auf, nur in kürzerer Zeit und in höherem Grade.

Lepierre stellte das Toxin auch in konzentrierter Form dar und zwar zunächst in der Art, dass er Fleischbrühekulturen mit $^1/_{10}$ Glycerin versetzte und im Wasserbade bei 50° so lange eindampfte, bis sich kein Gewichtsverlust mehr zeigte. Es blieb hierbei eine dunkelgelbe, in Wasser lösliche Masse zurück, welche sowohl den in der Kulturflüssigkeit als den in den Bakterienleibern befindlichen Anteil des Toxins enthält. Sie ist sehr giftig und behält ihre Eigenschaften, falls sie im Dunklen und bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt wird. Sie erzeugt bei verschiedenen Tieren die Erscheinungen einer allgemeinen Intoxikation und, wenn sie in genügender Menge eingeführt wird, auch den Tod; bei subkutaner Einverleibung kommt es überdies lokal zur Nekrose und Abszessbildung.

Für dieses Toxin sind auch größere Tiere empfänglich, und zwar relativ mehr als die kleineren, von denen Meerschweinchen wieder weniger empfänglich sind als Kaninchen, und Mäuse weniger als Meerschweinchen; auch Ratten und Tauben zeigen Empfänglichkeit. Lepierre behauptet, dass es ihm durch wiederholte Tierpassage gelungen sei, die Virulenz des Meningococcus sehr bedeutend zu steigern. Freilich änderten sich hierbei angeblich auch die morphologischen und kulturellen Eigenschaften in einer Weise, dass man Zweifel hegen muss, ob der so veränderte Coccus noch der echte Meningococcus war; wenigstens sind diese Zweifel so lange berechtigt, als die von Lepierre gewonnenen Resultate nicht von anderen Seiten bestätigt werden.

Auch aus dem hypervirulenten Meningococcus stellte Lepierre durch die früher beschriebene Methode ein Toxin dar; desgleichen erhielt er letzteres, wenn er die Organe eines an Infektion mit dem Meningococcus verendeten Kaninchens bei 37° mazerierte und die Flüssigkeit filtrierte: das auf diese Weise gewonnene Toxin war sogar noch wirksamer.

Im übrigen ist noch zu bemerken, dass Lepierre durch Zusatz von Alkohol zu Fleischbrühekulturen des gewöhnlichen und des hypervirulenten Meningococcus ebenfalls einen sehr giftigen Niederschlag er-

hielt; doch auch der im Alkohol gelöste Teil der Kultur war toxisch, nur in viel geringerem Grade. Auch durch Ammonsulfat wurde das Toxin gefällt.

Indem wir nun zur Besprechung der Immunisierungsversuche Lepierres kommen, soll zunächst hervorgehoben werden, dass der genannte Autor sowohl gegen den Meningococcus, den gewöhnlichen und den hypervirulenten, als auch gegen das Toxin immunisierte.

Für die Immunisierung gegen den gewöhnlichen Meningococcus empfiehlt Lepierre, das Sediment von 1—2 Monate alten oder sterilisierten Fleischbrühekulturen durch Zentrifugierung oder Dekantation von der Flüssigkeit zu trennen, dann zu waschen und hiervon zuerst eine kleine Menge (einige Milligramm) subkutan oder intraperitoneal zu injizieren. Sobald sich das Tier erholt hat, wiederholt man die Injektion. Auf diese Weise kann man Kaninchen und Meerschweinchen im Laufe von 2—3 Monaten so weit immunisieren, dass sie das 20—30fache der tödlichen Dosis vom gewöhnlichen Meningococcus vertragen; sie sind aber hiermit nicht immun geworden gegen den hypervirulenten Meningococcus.

Bei dieser Art von Immunisierung verlor Lepierre einen großen Teil seiner Versuchstiere, die an Kachexie zu Grunde gingen; das gleiche geschah bei Immunisierung mit dem Toxin sowie mit den lebenden Bakterien.

Will man gegen das Toxin des gewöhnlichen Meningococcus immunisieren, so ist es nach Lepierre am empfehlenswertesten, hierzu die vollständigen Kulturen oder das Glycerinextrakt zu verwenden, wobei man mit kleinen Dosen beginnen und allmählich zu größeren Mengen übergehen soll. Doch auch bei dieser Methode erzielt man nur schwer einen höheren Grad von Immunität, und Lepierre hatte überdies große Verluste unter seinen Versuchstieren zu verzeichnen.

Was die Immunisierung gegen den hypervirulenten Meningococcus betrifft, so hatte Lepierre hierfür verschiedene Methoden ausprobiert. Er wählte zuerst die intravenöse Injektion von kleinen Mengen lebender Kulturen und steigerte allmählich die Dosis; auf diese Weise erzielte er nach 7—8 Monaten eine Immunität gegen das 1000fache der Dosis letalis.

Weiter immunisierte er mit Kulturen, welche durch Erwärmung auf 66—68° abgetötet worden waren, und von denen zuerst kleine, später immer größere Mengen subkutan oder intraperitoneal injiziert wurden. Da diese Methode gute Resultate gab, verwendete er sie auch bei großen Tieren.

Endlich benützte er für die Immunisierung gegen den hypervirulenten Meningococcus durch Chloroform sterilisierte Kulturen und zwar mit gleichem Erfolge wie bei den vorgenannten Methoden.

Die Versuche, Kaninchen gegen das Toxin des hypervirulenten Meningococcus zu immunisieren, gelangen zwar auch, aber sie wurden nur in spärlicher Zahl ausgeführt.

Was nun die Wirksamkeit des Blutserums betrifft, welches Lepierre bei seinen verschiedenen Immunisierungsversuchen gewonnen hatte, so zeigte das Serum der gegen den gewöhnlichen Meningococcus mit Kulturen immunisierten Tiere sowohl eine antitoxische als eine präventive Wirkung, aber nur in geringem Grade, während diese beiden Wirkungsarten bei dem Serum der gegen das Toxin immunisierten Tiere deutlich ausgesprochen waren; auch eine kurative Wirksamkeit konnte beobachtet werden. Desgleichen konnte Lepierre die genannten drei

Wirkungsarten an dem Serum der gegen den hypervirulenten Meningococcus immunisierten Tiere konstatieren, freilich nur in mäßigem Grade.

Wir sehen also, dass die bisherigen Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen den Meningococcus sowie über Gewinnung eines Heilserums nicht nur an Zahl gering sind, sondern dass sie auch nach keiner Richtung hin zu abgeschlossenen Ergebnissen geführt haben; weitere Untersuchungen sind daher abzuwarten.

Litteratur.

Jäger, Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 44.
Lepierre, Journ. de physiol. et path. gén., 1903.

XXXII.

Streptokokkenimmunität.

Von

Prof. Dr. v. Lingelsheim
in Beuthen Oberschl.

I. Die aktive Immunität bei Mensch und Tier.

Die frühere Annahme, dass Immunität nur durch Ueberstehen einiger weniger Infektionskrankheiten erworben werden könne, erwies sich als unhaltbar, nachdem die Arbeiten des letzten Jahrzehntes ein tieferes Eindringen in Ursachen und Wesen der Immunisierung ermöglicht und dieselbe der experimentellen Bearbeitung zugänglich gemacht hatte. Immer mehr ist man seitdem geneigt, die Bildung von Schutzstoffen nicht als einen zufälligen, sondern als einen mit dem infektiösen Krankheitsprozess innig zusammenhängenden Vorgang aufzufassen. Nur einige wenige Erkrankungen scheinen hier noch eine Ausnahme zu machen, und zu diesen gehören nach manchen Autoren auch die durch S. bedingten Infektionen. Man beruft sich dabei auf die nicht seltenen Rezidive, die Neuerkrankungen bald nach Ueberstehen einer früheren Infektion, das habituelle Erysipel u. s. w. Früh schon wurde versucht, die Frage experimentell zu lösen. FEHLEISEN[1] impfte einige Lupuskranke erfolgreich mit Reinkulturen, die er aus Erysipel gewonnen hatte. Die Wiederholung der Impfungen nach einigen Wochen blieb unwirksam, obwohl die Kulturen noch genügend virulent waren. Ein negatives Resultat ergaben dagegen die 17 Jahre später ausgeführten Versuche von KOCH & PETRUSCHKY[2], deren Beweiskraft jedoch für diese Frage nicht hoch anzuschlagen ist. Gleichfalls negativ waren die Versuche von NEUFELD[3], welcher Mäuse mit dem Serum von Kranken (kurz nach dem Fieberabfall) und von Rekonvaleszenten gegen die tödliche Dosis zu immunisieren versuchte. Das Resultat wurde auch nicht günstiger, wenn der aus dem Kranken selbst isolierte S. gegen das Serum geprüft wurde. Auch gegen die Beweiskraft dieser Ergebnisse wird sich einwenden lassen, dass bei der bisherigen Methodik sehr wohl kleine Mengen von Immunkörpern der Beobachtung entgehen können.

Bei der Verschiedenartigkeit der von den S. bei dem Menschen inaugurierten Prozesse lässt sich annehmen, dass der Grad der durch das Ueberstehen einer S.-Infektion erworbenen Immunität ein sehr verschiedener ist. Man wird auch damit zu rechnen haben, dass geringere Grade der Immunität vielleicht nur gegen den S. der früheren Erkrankung

resp. die demselben sehr nahestehenden Formen schützen, und nur von kurzer Dauer sind. Jedenfalls besteht aber zur Zeit noch kein Grund, das Eintreten einer gewissen aktiven Immunität bei dem Menschen infolge Ueberstehens einer S.-Infektion zu leugnen oder nur als ganz ausnahmsweises Vorkommnis hinzustellen.

Entgegen den schwankenden Erfahrungen am Menschen hinterlässt die wichtigste S.-Infektion der Pferde, die Druse, wenigstens nach den meisten Autoren, einen 1—2 Jahre währenden Schutz. Die übrigen Haustiere haben bis dahin wenig Gelegenheit zu entsprechenden Beobachtungen gegeben. Zum Teil handelt es sich auch hier, z. B. bei den Galtstreptokokken, um Varietäten, die in einem ziemlich weiten Verwandtschaftsverhältnis zu den uns vorwiegend interessierenden Formen stehen.

Dass die S. keineswegs unfähig sind, im Tierkörper Schutzstoffe zu bilden, hat vor allem die erfolgreiche Immunisierung zunächst der kleineren Laboratoriumstiere (Kaninchen) gezeigt.

Die verschiedensten Methoden führen hier bei geeigneter Ausführung zum Ziel. Am besten beginnt man mit der Einführung weniger virulenten Materiales, das noch gerade eine deutliche Reaktion (Erysipel) zur Folge hat. Sind nach einigen Wochen alle Erscheinungen abgelaufen, so wird die Impfung mit einer größeren Dosis wiederholt. Für die weitere Behandlung kann man in der Regel schon zu kleinen Mengen hochvirulenten Materiales übergehen.

Dies Verfahren (de Paolis, Roger[4]), das sich am meisten der Pasteurschen Vaccination gegen Milzbrand nähert, setzt voraus, dass man im Besitze einer geeignet abgeschwächten Kultur ist, die bei einer gewissen Dosierung noch deutliche lokale Reaktionen macht, aber nicht tötet und das Allgemeinbefinden zu schwer schädigt. Im andern Falle muss die hochvirulente Kultur erst abgeschwächt werden. Häufig ist ausreichend, wenn man dieselbe der spontanen Abschwächung durch längeres Aufbewahren auf gewöhnlichem Agar oder Bouillon bei Zimmertemperatur überlässt. Auch die bekannten Abschwächungsmittel können angewandt werden. de Giaxa & Pane[6], sowie Gromakowsky[7] erwärmten die Kulturen (1 Stunde auf 50°), Verfasser[13] setzte Jodtrichlorid in abgestuften Mengen zu, Knorr[8] erreicht den gleichen Zweck durch Mäusepassage*).

Wie aber auch bei der Abschwächung verfahren wird, jedenfalls muss man zu einer Kultur gelangen, die in gewisser Dosis nur deutliche lokale Reaktion bedingt. Das stellt sich bei manchen Stämmen als eine gar nicht so leichte Aufgabe dar; es empfiehlt sich dann die Behandlung mit den durch Erwärmung (mindestens 1stündige auf 70°) abgetöteten S.-Leibern einzuleiten. Man benutzt hierzu, je nach Reichlichkeit des Wachstums, den Bodensatz von 50, 100 ccm oder noch mehr Bouillonkultur und injiziert intravenös, da unter der Haut die gleichen S.-Mengen häufig nur zu Eiterung und Knotenbildung führen und damit für die Immunisierung unwirksam werden. Die Tiere fiebern auf diesen Eingriff einige Tage, nehmen auch leicht an Gewicht ab, werden jedoch scheinbar in ihrem Wohlbefinden wenig beeinträchtigt. Nach etwa 14 Tagen kann man dann meist schon die 10fache, ja 100fache töd-

*) Das Knorrsche Verfahren steht im Widerspruche zu den Angaben anderer (Aronson), wonach die Mäusepassage die Virulenz für Kaninchen steigert. Sicherer jedenfalls führt die Passage von Meerschweinchen und Ratte zum Ziel.

liche Dosis der lebenden Erreger applizieren, ohne mehr als eine lokale Reaktion zu erzielen. Ist eine gewisse Grundimmunität auf dem einen oder anderen Wege einmal eingetreten, so macht die weitere Steigerung durch Einverleibung immer größerer Mengen hochvirulenten Materiales meist keine Schwierigkeiten.*)

Die Immunisierung der größeren Tiere, Ziege, Esel, Pferd, kann nach den gleichen Prinzipien, wie sie hier für das Kaninchen auseinandergesetzt waren, vorgenommen werden. Ich habe es auch bei dem Pferde für richtiger gefunden, zunächst mit weniger virulentem, abgeschwächtem Materiale zu beginnen und lokale Reaktionen zu bewirken, als von vornherein mit kleinsten, keine Reaktion verursachenden Mengen hochvirulenter S., wie es Marmorek angab. Neben der subkutanen Applikation ist auch verschiedentlich die intravenöse angewandt. Es treten jedoch hierauf häufig, namentlich nach wiederholter Behandlung, sehr bedrohliche Zustände auf, die zum Tode der Tiere führen können.

Außer nach den genannten Methoden hat man auch durch Einführung der Gifte (Kulturfiltrate) zu immunisieren versucht (Roger, van de Velde). Gute Resultate sind jedoch auf diese Weise nicht erzielt; das kann nicht überraschen, wenn man sich vergegenwärtigt, dass bei der S.-Wirkung verschiedene Faktoren in Betracht gezogen werden müssen und dass speziell die Kulturfiltrate nur ausnahmsweise überhaupt spezifische Stoffe enthalten.

Das S.-Gift hatte schon im vorigen Bande seine Erledigung gefunden, inzwischen sind jedoch eine Reihe von Arbeiten erschienen, die mich veranlassen, an dieser Stelle noch einmal kurz darauf einzugehen. Es ist zunächst daran festzuhalten, dass die hochtiervirulenten S. kein Gift oder nur Spuren eines solchen in die Kulturflüssigkeit übergehen lassen. Gegenüber anders lautenden Behauptungen bin ich mit der Zeit immer misstrauischer geworden, um so mehr, als nach verschiedenen in der Litteratur vorhandenen Angaben die sichere Abtötung der S. nicht gelingt und auch Filtrate noch einzelne S. enthalten können (siehe auch Aronson[27]). Die Giftigkeit dieser Art S. ist an das Protoplasma gebunden; höhere Temperaturen setzen sie erheblich herab, nicht aber (nach Aronson) eine vorsichtige Abtötung durch Chloroform. Ein analoges Verhalten zeigen auch die meisten beim Menschen in hochvirulenter Form (bei akut septischen Prozessen) auftretenden S. Was alle diese hochvirulenten S. auszeichnet, ist nicht eine hohe Giftigkeit, sondern die besondere Fähigkeit zum Widerstande gegenüber den baktericiden Kräften des Organismus. Außer diesen Formen kommen aber auch unzweifelhafte Giftbildner bei den S. vor; diese finden sich aber, wie ich schon früher ausführte[14], mehr bei subakuten und chronischen Prozessen. Ich habe dann weiter gezeigt, dass es gelingt, auch die tiervirulenten Formen in solche Modifikationen überzuführen und zwar dadurch, dass dem S. in dem Tierkörper erhebliche Wachstumswiderstände entgegengesetzt werden. Auf einem im Prinzip gleichen Wege ist später Marmorek zur Herstellung von Giften gelangt. Auch die Simonschen[15] Versuche führten zu dem gleichen Resultat. Bei den auf die eine oder andere Weise gewonnenen Toxinen der S. scheint es sich, soweit sich bis jetzt erkennen lässt, um die gleiche, durch Erwärmung auf ca. 70° zerstörbare, Substanz zu handeln. Von ihr ganz verschieden ist das Hämolysin. Dasselbe ist nicht giftig und nach den Untersuchungen von

*) Neufeld[30] legt besonderen Wert auf länger währende, starke Reaktionen, die dem Kaninchen wenigstens schon in relativ kurzer Zeit eine hohe Immunität verleihen sollen.

Schlesinger[16] äußerst thermolabil. Die Hämolysierung ist vorwiegend eine Eigenschaft der hochvirulenten S. und findet sich nur in sehr geringem Grade oder gar nicht bei den toxinbildenden.

Wirksame Antikörper sind bis dahin weder gegen das Toxin noch gegen das Hämolysin dargestellt. Es dürfte auch sehr fraglich sein, ob sich mit Hilfe derselben eine Infektion mit virulentem Materiale bekämpfen ließ.

II. Die Eigenschaften des Immunserums.

Obwohl die Immunisierung gegen S. schon sehr frühzeitig und, an verschiedenen Stellen auch mit Erfolg, in Angriff genommen wurde, hat die Herstellung wenigstens eines kräftig wirksamen Immunserums ebenso wie bei Milzbrand lange Zeit auf sich warten lassen. Wenn ich von den neueren Neufeldschen[30] Arbeiten, die sich aber nur auf die Immunisierung von Kaninchen beziehen, absehe, so ist es zur Zeit nur das von Aronson hergestellte Präparat, dem man, insoweit der Tierversuch in Betracht kommt, die Bezeichnung eines Schutz- und Heilmittels zuerkennen darf. Mit Hilfe dieses Serums ist es auch gestattet, an die Lösung mancher theoretischer Fragen heranzugehen, die bei dem bisherigen Stande der Technik noch in weitem Felde lag.

Das Präparat wird hergestellt durch Immunisierung von Pferden mit einem durch zahlreiche Mäusepassagen hochvirulent gezüchteten Scharlachstreptococcus. Schon sehr kleine Bruchteile eines Kubikcentimeters (0,0005 ccm) davon genügen, um Mäuse gegen eine 24 Stunden später erfolgende Infektion mit der 10fach tödlichen Dosis des hochvirulenten S. zu schützen. Durch Steigerung der Serumdosis lässt sich aber noch ein sicherer Schutz gegen erheblich größere Virusmengen, bis zur 100000fachen und darüber tödlichen Dosis, erzielen. Hierbei verdient hervorgehoben zu werden und eröffnet eine gute Perspektive für die Zukunft, dass die erforderlichen Serummengen langsamer wachsen als die zur Infektion verwendeten Dosen, so dass beispielsweise mit der 1000fachen Serummenge sich gegen die 100000fache tödliche Dosis immunisieren lässt. Hiermit mag es auch zusammenhängen, dass sich die Chancen für die Heilung recht günstig stellen. Bei einer Infektion mit der 10fach tödlichen Dosis gelang es Aronson[27] noch nach 6 Stunden mit der 20fachen, nach 24 Stunden (12—20 Stunden vor dem Tode der Kontrolltiere) mit der 100fachen Immunisierungsdosis einen Teil der Tiere zu heilen. Das wären, wenn sie sich weiter bestätigen sollten, allerdings ausgezeichnete Resultate. Soweit sich bis jetzt übersehen lässt, ist ein so hochwirksames Serum gegen alle oder wenigstens einen großen Teil der beim Menschen vorkommenden S. wirksam, vorausgesetzt, dass sie sich im tiervirulenten Zustande befinden. Auch gegenüber der Infektion der Mäuse mit Drusekokken war eine, wenn auch schwächere, Wirkung zu erkennen. Zu Bedenken giebt aber wieder die Beobachtung Anlass, dass die Tierart, in der das Serum zur Anwendung kommt, nicht gleichgiltig ist. Bei Kaninchen z. B. sind auch unter Berücksichtigung des Körpergewichts größere Serummengen für den gleichen Effekt erforderlich als bei der Maus, so dass unter Serummengen von 0,5—1,0 ccm (Aronsonsches 25faches Präparat) nicht heruntergegangen werden darf.*)

*) Aehnliche Beobachtungen machte Sobernheim beim Milzbrandserum.

Die Aronsonschen Angaben über die hohe Wirksamkeit seines Präparates wurden bei der Nachprüfung durch andere Autoren bestätigt (Meyer, Neufeld). Auch das auf seinen Wunsch vor kurzem dem Verfasser zur Verfügung gestellte Serum entsprach durchaus den gehegten Erwartungen.

Ueber die Eigenschaften, denen das Streptokokkenimmunserum seine schützenden und heilenden Wirkungen verdankt, ist noch nicht viel Sicheres bekannt. Man weiß zunächst, dass solches Serum eine schwach entwickelungshemmende Kraft besitzt, die sich auch in vitro nachweisen lässt. Sät man gleiche Mengen S. in normales und Immunserum der gleichen Tierart, so ergiebt die nach einigen Stunden vorgenommene Kolonieenzählung auf der Platte geringere Keimmengen in dem Immunserum als in dem normalen Serum. Weiter wird auch, wie ich früher nachwies, die Hämolyse durch Zusätze von Immunserum zurückgehalten. Es hat sich mir früher als zweckmäßig ergeben, zum Nachweise dieser baktericiden Wirkungen nicht den virulenten S., sondern eine abgeschwächte Modifikation zu verwenden. Es gelang dann Keimverminderung und Herabsetzung der Hämolyse viel deutlicher und auf längere Zeiträume zu erweisen als bei Verwendung hochvirulenter S., wo sich in der Regel schon nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank die Unterschiede in den mit Immunserum und normalem Serum beschickten Röhrchen vollständig ausgeglichen haben. Das Auftreten mikroskopischer Veränderungen unter der Einwirkung des Immunserums wird von den meisten Autoren (Roger, Bordet, Marchand u. a.) geleugnet. Bei Prüfung gegen weniger virulente S. kann man jedoch Quellungserscheinungen und Abnahme der Färbbarkeit häufig nachweisen; auch Menzer[44] hat über solche Beobachtungen berichtet.

Wenn sich somit auch nicht behaupten lässt, dass das Immunserum in vitro gegen S. indifferent sei, so ist doch andererseits sicher, dass wir mit diesen Wirkungen allein noch nicht die Schutz- und Heilkraft erklären können. Die sich hier weiter ergebenden Fragen aufzuklären, haben sich Bordet und namentlich Denys und seine Schüler angelegen sein lassen. Bordet[17] konnte zeigen, dass sich Meerschweinchen, die mit Immunserum vorbehandelt waren, bei der nachfolgenden intraperitonealen Infektion mit virulenten S. wesentlich anders verhalten als unbehandelte Tiere. Bei den letzteren kam es zwar auch im Laufe der Infektion zu einer Leukocytose in der Bauchhöhle, aber nicht zu einer Phagocytose. Die Leukocyten gingen den virulenten S. aus dem Wege, obwohl sie anscheinend noch völlig normal waren. Bei den behandelten Tieren trat dagegen eine lebhafte Phagocytose ein, die zur Vernichtung der S. führte. Ich habe später die Bordetschen Angaben voll bestätigen können[14]. Die Infektion mit virulenten S. verlief bei den behandelten Tieren genau so, wie bei den unbehandelten mit unvirulenten.

Zu einer anschaulichen Demonstration dieser Verhältnisse ist nötig, zur Impfung entweder weniger virulentes Material oder, wie Bordet und Verfasser es thaten, als Versuchstier nicht das Kaninchen, sondern das Meerschwein zu wählen. Andernfalls gestaltet sich das Verfolgen namentlich der Phagocytose — wie die Angaben von Michaelis bestätigen — naturgemäß sehr schwierig.

Denys[19—23] und seine Schüler ergänzten sehr schön die Bordetschen Versuche durch solche in vitro. Setzten sie normales Serum zu normalen Kaninchenleukocyten und virulenten S. hinzu, so war die Keimabnahme nur geringfügig. Wurde aber das normale Serum durch

Immunserum ersetzt, so trat eine lebhafte Phagocytose ein, die zu einer vollständigen Abtötung führte. Virulente S. verhielten sich unter Einwirkung des Immunserums wie avirulente, wobei hinzugefügt sein mag, dass nach Denys[23] die Virulenz, der Widerstand gegenüber der Inkorporierung auf sehr widerstandsfähigen, weder durch Kochen, noch durch Behandeln mit Säuren und Alkalien zerstörbaren physikalischen Eigenschaften beruhen muss.

Die Herabsetzung der Virulenz unter Einfluss des Immunserums wurde schon von Roger beobachtet, von ihm aber fälschlich als das Resultat einer in vitro vollzogenen Abschwächung aufgefasst. Eine energische Abschwächung bewirkte aber das Immunserum, wie F. Meyer[28] zeigte, erst im Tierkörper. Das Immunserum leitet den Vorgang nur ein, und bedarf für jede weitere Etappe in der Auflösung der Mitwirkung lebendiger Zellkräfte.

Aus den angeführten Thatsachen ergiebt sich, dass bei der Abtötung der S. im immunisierten Tiere jedenfalls 2 Komponenten wirksam werden, deren eine in dem Serum, deren andere dagegen in den lebenden Leukocyten (wobei vorderhand dahingestellt sein mag, ob die Leukocyten die einzigen hierzu befähigten Zellen sind) gelegen ist. Auch bei der Immunität gegenüber verschiedenen anderen Bakterien haben wir es, soweit dieselbe auf bakteriolytischen Vorgängen beruht, mit dem Zusammenwirken zweier verschiedener Komponenten zu thun, von denen die eine, der im Serum vorhandene Immunkörper, mit dem aufzulösenden Bakterium in eine Art Verbindung tritt, während die andere die Auflösung und zwar auf fermentativen Wege, bewirkt. Zu dem zweiten Akte sind bei manchen Bakterien schon die in die Exsudatflüssigkeit übergehenden Fermente ausreichend, während für die Auflösung der S. ein komplizierterer Apparat, wie ihn nur die lebende Zelle zu bieten vermag, erforderlich ist. Es ist übrigens noch zweifelhaft, ob der Immunkörper mit den S. eine Verbindung eingeht. Aronson gelang es bis dahin nicht, in seinen Versuchen nach dem Schema der Ehrlichschen Absorption, seinem Serum durch längeren Kontakt mit S. die wirksamen Bestandteile zu entziehen. Insofern aber verhalten sich unsere Immunkörper den sonst bekannten analog, als sie, wie diese, gegen schädigende Einwirkungen recht widerstandsfähig sind. Erwärmung auf 62—65° schädigt sie nicht wesentlich, ebensowenig längere Aufbewahrung, auch unter Zusatz von Konservierungsmitteln wie 0,4 % Trikresol (Aronson[27]).

Die Auflösung der S. geht im aktiv wie passiv immunisierten Tiere ziemlich langsam vor sich, viel langsamer jedenfalls, als wir es bei vielen anderen Bakterien, Cholera-, Typhusbazillen, gewohnt sind. Noch viele Stunden nach der intraperitonealen Einführung finden sich lebende Kokken in der Bauchhöhle. Häufig sind auch Spättode anscheinend geretteter Tiere, woraus zu schließen ist, dass die Vernichtung aller S. eine für den Organismus schwer zu bewältigende Aufgabe darstellt.

Was bisher über Wirkungen und Eigenschaften des S.-Immunserums mitgeteilt wurde, bezog sich auf Sera, die durch Immunisierung mit einem hochtiervirulenten S. hergestellt waren. Solange es sich dabei um Präparate mit geringem Gehalt an Immunkörpern handelte, richtete sich — darauf haben namentlich die belgischen Forscher (van de Velde[25]) aufmerksam gemacht — ihre Wirksamkeit vorwiegend oder gar ausschließlich gegen den S., mit welchem die Immunisierung ausgeführt wurde. Diese Beobachtung gab Veranlassung zu dem Versuch, durch

Behandlung mit möglichst vielen S.-Formen polyvalentes Serum herzustellen. Neuere Versuche haben jedoch wieder ergeben, dass ein auch nur mit einem tiervirulenten S. hergestelltes, aber hochwirksames Serum auch gegenüber S. verschiedener Herkunft kräftigen Schutz verleiht, vorausgesetzt, dass es sich dabei um tiervirulente Modifikationen handelt. Die Notwendigkeit zur Herstellung polyvalenter Sera, wie sie für die Schweineseuche von der Mehrzahl der Autoren anerkannt wird, lässt sich also, soweit tiervirulente S. in Betracht kommen, kaum noch aufrechterhalten.

Anders verhält es sich aber mit dem Tavelschen[31–34] Vorschlage, zur Immunisierung überhaupt nicht die tiervirulenten Modifikationen, sondern die möglichst unveränderten menschenpathogenen S. zu wählen. In der That liegt bis jetzt kein einwandfreier Beweis vor, dass ein mit tiervirulenten S. erzeugtes und gegen diese sehr wirksames Serum auch gegenüber den für den Menschen pathogenen Formen sich zu bethätigen vermag. Dass mit der Oktroyierung der Tiervirulenz nicht bloß gewisse Eigenschaften gesteigert, sondern auch früher vorhandene völlig in den Hintergrund gedrängt werden, lehren die Koch-Petruschkyschen Versuche wie die Agglutination. Aus den ersteren geht speziell hervor, dass die tiervirulenten S. ihre Virulenz für den Menschen zum größten Teile eingebüßt haben. Man wird da wohl mit der Möglichkeit rechnen dürfen, dass Substanzen, die sich gegen die besondern, die Virulenz ausmachenden Faktoren — und solche haben wir in unsern Immunkörpern zu suchen — richten, verschieden sind, je nachdem ein Serum mit tiervirulenten oder mit menschenvirulenten S. hergestellt ist. Liegen die Verhältnisse aber wirklich so — müsste man zur Immunisierung mit nur menschenvirulenten S. greifen —, so wird man bekennen müssen, dass die Herstellung wirklich brauchbarer S.-Immunsera noch in ziemlich weitem Felde liegt.

Die Schwierigkeiten, die sich uns hier entgegenstellen, liegen zunächst auf dem Gebiete der Immunisierung. Der Tierkörper ist keine Retorte, in die bloß ein Gift eingefüllt zu werden braucht, um nach einiger Zeit das entsprechende Gegenmittel zu liefern. Damit der Tierkörper größere Mengen Immunkörper, wie wir sie für ein praktisch brauchbares Heilserum bedürfen, liefert, muss er entsprechend stimuliert werden. Das gelingt aber nach allen Erfahrungen nur durch hochwirksames Material, wie es die menschenpathogenen S. wenigstens für die bisher zur Immunisierung benutzten Tierarten nicht darstellen. Wohl lassen sich auch bei diesen, namentlich im weiteren Verlauf der Immunisierung und bei intravenöser Einverleibung, heftige Reaktionen erzeugen. Hierbei handelt es sich aber um das Resultat einer erworbenen Ueberempfindlichkeit, unter deren Einfluss selten wirksame Immunstoffe gebildet werden.

Die zweite, vielleicht noch mehr ins Gewicht fallende Schwierigkeit liegt in der bisher vorhandenen Unmöglichkeit, derartige Präparate zu prüfen. Die Prüfung am Tier, deren wir uns bei allen anderen Serumpräparaten mit gutem Erfolge bedienen, versagt hier oder ist wenigstens so grob und approximativ, dass sie kaum als solche bezeichnet werden kann. Ohne Prüfung aber giebt es keine Kontrolle, und ohne diese sind keine Fortschritte in der Immunisierungstechnik möglich. Ob ein behandeltes Tier überhaupt Immunkörper gebildet hat, wieviel, bleibt lediglich Sache der Mutmaßung.

Trotz der hier kurz skizzierten Bedenken sind dem Vorgange Tavels: Moser[40, 41, 42] und Menzer[43, 44, 45] gefolgt. Tavel wie Moser behandeln

ihre Tiere zugleich mit zahlreichen S.-Stämmen, TAVEL mit solchen verschiedener Herkunft, MOSER speziell mit solchen, die aus Scharlachfällen stammen. Ich halte hier den Versuch, polyvalente Sera herzustellen, für berechtigt, da bei der Schwierigkeit, mit wenig virulentem Materiale höhere Immunitätsgrade zu erzielen, zweckmäßig den individuellen oder feineren Artunterschieden der S. Rechnung getragen wird. MENZER lässt in der Merckschen Fabrik mit einem aus dem Rachen gezüchteten S. immunisieren und verwendet das in dieser Weise dargestellte Serum vorwiegend zur Behandlung des Gelenkrheumatismus.

Dem MOSERschen Scharlachserum wird von den Klinikern nachgerühmt, dass es auf alle Symptome des Scharlachs, namentlich aber auf Fieber und Allgemeinbefinden, einen außerordentlich günstigen und schnell bemerkbaren Einfluss ausübt. MENZER dagegen sieht nach Anwendung seines Serums die Temperatur steigen, die befallenen Gelenke stärker anschwellen u. s. w. Diese »spezifischen« Reaktionen, mögen sie auch mal in einem Falle eine heilende Wirkung entfalten — BIER erzielte bekanntlich mit Transfusionen normalen Blutes bei Lupus starke und angeblich heilsame Reaktionen — sind Giftwirkungen am Locus minoris resistentiae und gehören in das Gebiet der Giftwirkungen, die dem Serumtherapeuten nichts Neues darstellen. Wahrscheinlich handelt es sich um ähnliche Stoffe, wie sie BAGINSKY von früheren ARONSONschen Präparaten in unliebsamer Erinnerung sind. Tiere, aber auch die meisten gesunden Personen, reagieren auf dieselben erheblich weniger als ein Kranker. Jedenfalls zeigen aber solche Angaben, welch unsicheren Boden man betritt, wenn man auf die Kritik exakter Prüfung Verzicht leistet.

Wertbestimmung des Serums.

Eine einigermaßen exakte Wertbestimmung des Serums ist bis dahin nur am Tiere möglich. Es wird hierbei diejenige Serummenge festgestellt, die einer Maus gegen die 24 Stunden später erfolgende Infektion mit einer sicher tödlichen Dosis S. Schutz verleiht. Man kann dann nach dem Vorgange ARONSONS und analog der Berechnung des Schweinerotlaufserums (in Preußen) als »einfach normal« ein Serum bezeichnen, das die angegebene Immunisierungskraft in 0,01 ccm enthält. Ein Präparat, das dasselbe schon mit 0,001 ccm leistet, ist dann 10fach normal u. s. w. Niemals wird man sich jedoch aus später noch zu erörternden Gründen mit der Feststellung des einfachen Normalwertes begnügen dürfen, sondern muss sich vielmehr vergewissern, ob durch Steigerung der Serumdosis auch Schutz gegen erhebliche Multipla der tödlichen Dosis zu erzielen ist.

Täuschungen sind bei dieser Art der Prüfung nicht ausgeschlossen, namentlich dann, wenn für die Infektion Kulturen höchster Virulenz in maximaler Verdünnung angewandt werden. Die Ursache dafür ist gegeben in individuellen Verschiedenheiten der Versuchstiere, Zufälligkeiten bei der Applikation, vor allem aber darin, dass die S.-Kultur nicht einzelne Kokken, sondern verschieden große Kokkenverbände enthält, die sich nicht zu einer völlig gleichmäßigen Verteilung bringen lassen. Nehme ich mal an, dass 1 Coccus schon die tödliche Dosis darstellt, und dass sich in $^1/_{10}$ ccm einer 1000fachen Kulturverdünnung noch 8 Ketten zu 8, 7, 6 . . . 1 Gliedern befinden, so würden bei einer weiteren 10maligen Verdünnung im günstigsten Falle von 10 mit $^1/_{10}$ ccm infizierten Tieren

mindestens 2 gesund bleiben müssen, während von den übrigen verschiedene schon erhebliche Multipla der tödlichen Dosis erhalten. Dies vermag nun bei verschiedenen Untersuchern zu ganz verschiedenen Bewertungen desselben Serums zu führen. A. wird infolge des Ausfalls der 2 Tiere $^1/_{10}$ ccm der 10000fachen Verdünnung noch nicht als die sicher tödliche Dosis betrachten, sondern vielleicht erst das Doppelte oder 10fache dieser Mengen und rechnet demgemäß nur einen 10fachen oder 2fachen Normalwert heraus. B. dagegen bleibt bei dem ursprünglichen Ansatz der tödlichen Dosis und giebt den Wert als 20fach an. Aber auch völlig unwirksame Präparate können bei oberflächlicher Prüfung noch eine Wirkung vortäuschen, wenn die vorbehandelten Tiere zufällig dieselben sind, die wenig oder gar kein Virus erhalten haben. Derartige Irrtümer müssen bei manchen Ausgaben des Marmorekschen Serums unzweifelhaft untergelaufen sein. Es ist deshalb erforderlich, sich niemals mit der Feststellung des einfachen Normalwertes zu begnügen, sondern stets auch darauf zu prüfen, ob durch Steigerung der Serumdosis sich auch Schutz gegen erhebliche Multipla der tödlichen Dosis (100 und 1000fache) erreichen lässt.

Eine größere Präzision in der zahlenmäßigen Wertbestimmung des Serums konnte ich erzielen, wenn ich als Testvirus nicht Bouillonkulturen oder Agaraufschwemmungen, sondern das Herzblut frisch verendeter Mäuse benutzte. In dem Blut der einer akuten Infektion erlegenen Mäuse tritt der hochvirulente S. nicht in Ketten, sondern in Form von Mono- oder Diplokokken auf, deren Zahl auch bei nicht ganz gleichstarker Infektion keinen größeren Schwankungen unterworfen ist. Das Blut wird mit einer graduierten Kapillare entnommen und mit 0,81proz. Kochsalzlösung verdünnt. Ist die Kultur hochvirulent, so genügte meist schon eine dreimalige Passage durch die Maus, um ein in qualitativer wie quantitativer Beziehung genügend gleichmäßiges Testmaterial zu beschaffen.

Neben dem S., mit welchem die Immunisierung durchgeführt ist, wird man noch andere tiervirulente S. verschiedener Herkunft für die Prüfung heranziehen. Ist das Serum sehr wirksam, so spielen allerdings die feineren individuellen oder Artunterschiede der S., die bei geringeren Immunitätsgraden ins Gewicht fallen, keine große Rollen, so dass bei richtiger Abschätzung des Virulenzgrades zum mindesten eine große Anzahl von S. sich der Beeinflussung annähernd gleichmäßig zugänglich erweisen.

Immer aber setzt die Prüfung am Tier voraus, dass der S. für das Tier eine stärkere Virulenz besitzt, eine so starke, dass eine Infektion mit Multiplen der tödlichen Dosis praktikabel ist. Eine solche Virulenz besitzen aber die beim Menschen vorkommenden S. nur ausnahmsweise, meist ist dieselbe viel geringer, oft kaum noch nachweisbar. Es ist deshalb nötig, den S. erst durch Tierpassage tiervirulent zu machen. Diese tiervirulenten Modifikationen sind aber für den Menschen nach den bisherigen Erfahrungen unschädlich, und es ist deshalb noch zweifelhaft, ob man die mit diesen Modifikationen gewonnenen Prüfungsresultate eines Serums auch als Gradmesser der Wirksamkeit gegenüber den menschenpathogenen Formen betrachten darf.

Die bisher durch Behandlung mit unveränderten menschenpathogenen S. hergestellten Sera lassen bei der Prüfung am Tier gegenüber tiervirulenten Formen entweder gar keine oder nur eine sehr geringfügige Wirkung erkennen (Tavels Serum). Außer der Prüfung am Tier haben

wir aber bis jetzt keine Methode, die uns auch nur annähernd über den Immunisierungswert eines Serums Auskunft giebt. Die Bestimmung der agglutinierenden Fähigkeit ist nach allen Erfahrungen für diesen Zweck nicht geeignet. Ebenso ist mir zweifelhaft, ob sich aus der Herabsetzung der hämolysierenden Wirkung, wie ich es früher angestrebt habe, brauchbare Grundlagen für die Beurteilung eines Serums werden konstruieren lassen.

III. Agglutination.

Die ersten Angaben über die Agglutination von S. durch spezifisches Tierserum rühren von VAN DE VELDE[25] her. Später fanden KRAUS & LÖW[46], dass auch das Serum von Menschen, die mit abgetöteten S. behandelt waren, agglutinierende Eigenschaften besaß. Als sich dann in der Folgezeit das Agglutinationsphänomen bei anderen Bakterien als sehr zweckmäßiges Mittel zur Unterscheidung naheverwandter Arten herausstellte, stieg auch das Interesse für dasselbe bei den S. In der That schienen auch hier die ersten Beobachtungen recht vielversprechend. SALGE & HOSENKNOPF[47] fanden, dass die aus Scharlachfällen gezüchteten S. durch das Serum der Patienten schon in einem Verhältnis von 1 : 500 agglutiniert wurden, nicht aber diejenigen anderer Provenienz. Damit übereinstimmend waren die Versuche von F. MEYER[36]. Hier agglutinierte ein durch Behandlung mit S. aus Gelenkrheumatismus hergestelltes Serum alle menschlichen S.-Stämme und zwar in der Weise, dass am stärksten die aus Gelenkrheumatismus, Angina, Pleuritis serosa stammenden beeinflusst wurden, weniger stark die aus Scharlach. Keine Einwirkung zeigten die pyogenen Formen. Druseserum, wie es PIORKOWSKI & JEZ[48] dargestellt hatten, agglutinierte die Drusekokken, andere S. nur in viel stärkerer Konzentration.

Leider hat jedoch die weitere Prüfung die Verhältnisse als erheblich anders und komplizierter ergeben, als es nach diesen ersten schönen Versuchen scheinen mochte. Die S. haben sich auch hier als Bakterien gezeigt, die der Regeln spotten und den Enthusiasmus kühner Pfadfinder gern zu schanden machen.

ARONSON[28] immunisierte eine Reihe von Pferden mit S., die aus den verschiedensten Krankheitsprozessen Sepsis, Otitis, Scharlach, Druse stammten, und prüfte das Serum auf seine agglutinierende Fähigkeit. Dieselbe ergab sich allerdings gegenüber verschiedenen S. als sehr verschieden, jedoch nicht in dem Sinne, wie es nach den oben angegebenen Versuchen zu erwarten war. Am stärksten wird, von seltenen Ausnahmen abgesehen, von einem Serum derjenige S. agglutiniert, der zu der Behandlung des Tieres gedient hat. Andere S. werden gar nicht oder jedenfalls weniger stark beeinflusst, wobei der Grad der Beeinflussung aber nicht, wie es anfangs einleuchtete, von der Herkunft, also davon, dass der S. aus demselben oder einem verwandten Krankheitsprozesse stammt, abzuhängen scheint, sondern vielmehr von anderen in ihrem Wesen noch nicht klaren Verhältnissen und Eigenschaften. So konnte ARONSON feststellen, dass ein »Sepsisserum« einen Scharlachstamm stärker agglutinierte als ein allerdings mit einem anderen Scharlachstamm hergestelltes Scharlachserum. Eine gewisse Verwandtschaft zeigen in Bezug auf die Agglutination die langen, von Haus aus zur Konglomerierung neigenden Formen und zwar so, dass ein mit diesen hergestelltes Serum am stärksten den homologen Stamm, in schwächerer Verdünnung

aber auch noch die morphologisch ähnlichen beeinflusst. Die kurzen, diffus wachsenden S. werden dagegen nach den Angaben Aronsons, mit denen die von Tavel[31] sowie eigene Versuche des Verfassers übereinstimmen, nur von dem homologen Serum agglutiniert. Diese letzteren S. widerstreben aber überhaupt der Agglutination in höherem Grade als die erstgenannten, denen gegenüber sich schon Serumverdünnungen von 1 : 50000, ja 1 : 100000 als wirksam erwiesen.

Lägen nun die Verhältnisse nicht komplizierter, als ich sie eben kurz geschildert habe, so wäre es immerhin gerechtfertigt, einer konglomeriert wachsenden, aus mehr oder minder nahe verwandten Unterarten bestehenden S.-Gruppe die kurzen, diffus wachsenden Formen gegenüberzustellen, also auf Grund der Agglutination die auf morphologischen Eigentümlichkeiten beruhende Einteilung zu stützen. Hier treten jedoch erhebliche Schwierigkeiten in anderer Richtung in den Weg. Benutzt man nämlich zur Immunisierung nicht, wie ich es bisher angenommen hatte, einen menschenpathogenen, sondern einen durch Tierpassage hochvirulent gewordenen S., so agglutiniert das auf diese Weise gewonnene Serum nicht mehr oder nur sehr unvollkommen den ursprünglichen S., wohl aber den tiervirulenten S., allerdings häufig erst in stärkerer Konzentration (1 : 40, 1 : 50, also 4—5mal so stark als normales Serum*). In dieser Konzentration werden aber auch S. verschiedener Herkunft, vorausgesetzt, dass sie die gleichen Tierpassagen durchgemacht haben, beeinflusst. Ueberlässt man nun einen tiervirulenten S. der spontanen Abschwächung, so gehen die durch die Tierpassage acquirierten Eigenschaften in Verlust, er nähert sich wieder der Beschaffenheit des ursprünglichen Coccus und wird durch ein mit menschenpathogenen S. hergestelltes Serum agglutiniert. Diese Labilität in der agglutinierenden Fähigkeit ist der Grund, weshalb man vorderhand jedenfalls davon absehen muss, daraufhin irgend welche Einteilungen der S. vorzunehmen.

Das gesamte bisher vorliegende Thatsachenmaterial lässt darauf schließen, dass der für die Agglutinierung in Betracht kommende haptophore Apparat bei den verschiedenen S. sehr verschieden und in noch höherem Maße vielleicht als die Virulenz der Beeinflussung zugänglich ist. Für die menschenpathogenen S. ist es naheliegend, diejenige Zusammensetzung als die Norm anzusehen, die die frisch aus dem Menschen gezüchtete Kultur aufweist. Dieser normale Zustand ändert sich, sobald dem S. durch wiederholte Passage von Tieren, für die er von Haus aus wenig pathogen ist, neue Eigenschaften aufoktroyiert werden. Der Grad der Aenderung hängt ceteris paribus von der Tierart ab (Mäuse scheinen stärker einzuwirken als Kaninchen), sowie von der Zahl der Passagen. Beachtenswert ist auch der nivellierende Einfluss des Tierkörpers auf die feineren, individuellen oder Artunterschiede der S., der in der gleichmäßigeren Agglutinierung durch mit tiervirulenten Formen hergestelltes Serum zum Ausdruck kommt. Der durch die Tierpassage geschaffene Zustand ist aber nicht lange haltbar; sich selbst überlassen, kehrt der S. mehr oder weniger vollständig zu seiner ursprünglichen Beschaffenheit zurück und wird damit der Einwirkung des mit menschenpathogenen S. hergestellten Serums wieder zugänglich.

Nach dem eben Ausgeführten möchte ich nicht die Virulenz in dem Sinne mit der Agglutinierbarkeit in Zusammenhang bringen, dass ein

*) Neufeld giebt für seine Kaninchensera höhere Werte an.

hochvirulenter S. ceteris paribus durch ein Serum in geringerem Grade agglutiniert würde als ein wenig virulenter. Das ist nicht angängig, weil es bei den S. keine absolute Virulenz giebt. Für die Agglutinierbarkeit und die Fähigkeit, Agglutininbildung im Tierkörper zu bewirken, sowie für viele andere Eigenschaften eines S., auch solche morphologischer Natur, sind die bisherigen Existenzbedingungen in hohem Grade maßgebend. Die Schicksale, wenn ich so sagen darf, die überstandenen Kämpfe prägen sich dem S. bei der ihn charakterisierenden Labilität tiefer ein, als wir es sonst bei den Bakterien kennen.

Die Ausführung der Agglutinationsprobe macht dann keine Schwierigkeiten, wenn wir es mit diffus wachsenden Formen zu thun haben. Bei den anderen, von Haus aus zur Verklumpung neigenden S. kann man sich nach dem Vorgang von Salge zunächst dadurch zu helfen suchen, dass man die Bodensätze von Bouillonkulturen im Achatmörser mit einer dünnen Natronlauge ($^1/_{50}$) so lange verreibt, bis eine gleichmäßige Suspension entsteht. Nachher wird mit physiologischer Kochsalzlösung zu der wünschenswerten Verdünnung aufgefüllt. Auch längeres Schütteln mit böhmischen Granaten führt zum Ziel. Für größere Versuchsreihen empfiehlt Aronson[28] das Material in der Weise herzustellen, dass die am Morgen geimpften Kulturkolben häufig (halbstündlich) energisch tagsüber geschüttelt werden. Nach etwa 6—7stündigem Wachstum entfernt man die diffus getrübte Kultur aus dem Brütschrank und versetzt, um ein Weiterwachsen zu verhindern, mit Formalin (1 : 1000). Bisweilen liefern auch abgeschabte Agarkulturen brauchbare Suspensionen. Ich bin meist schon durch Aenderung des Nährbodens zum Ziel gekommen. Die in der gewöhnlichen Fleischbouillon klumpig wachsenden S. liefern bei geeigneten Zusätzen von Ascitesflüssigkeit, Serum, sowie Zucker häufig ganz diffus getrübte Kulturen*).

Hat man sich nach der einen oder anderen Methode eine gleichmäßig opaleszierende Suspension der S. beschafft, so werden zur Ausführung der Probe eine Reihe von Reagenzgläschen mit dem gleichen Volum (ein oder einige Kubikcentimeter) beschickt. Hierzu kommen, wieder im gleichen Volum, die abgestuften Serummengen. Ein Röhrchen verbleibt als Kontrolle ohne Serum. Um ein Weiterwachsen der S. während des nun folgenden Aufenthalts im Brütschranke zu verhindern, empfehlen sich Zusätze von Phenol (0,5 %) oder Formalin (0,1 %), die die Agglutination nicht beeinträchtigen und auch zur dauernden Aufbewahrung der Suspensionen verwandt werden können.

Die Agglutination vollzieht sich bei den S. sehr langsam. Die Röhrchen müssen deshalb 4—6 Stunden, am besten während einer ganzen Nacht, im Brütschranke verbleiben. Nach Ablauf dieser Zeit hat sich bei eingetretener Agglutination am Grunde des Röhrchens ein fester Klumpen oder eine Haut abgesetzt, während die darüberstehende Flüssigkeit je nach der Stärke der Reaktion völlig klar ist oder kleinere Klümpchen noch suspendiert enthält. Rührt man den Bodensatz durch Schütteln auf, so zerteilt sich zwar der Klumpen in kleinere Teile, bildet aber nicht mehr die diffuse Trübung, wie wir sie leicht durch Bewegen des Kontrollröhrchens herstellen können. Bei mikroskopischer Betrachtung bestehen die Klümpchen nicht aus Kettenkonvoluten, wie wir sie

---

*) Tavel[31] giebt als geeignete Mischung an 1proz. Zuckerbouillon mit Serum im Verhältnis von 2 : 1.

bei der spontanen Haufenbildung beobachten, sondern aus mehr regellos aneinander verklebten Kokkenmassen.

Die hier angegebene makroskopische Beobachtung der Agglutination ist der mikroskopischen, wie sie zuerst von Moser und Pirquet geübt wurde, an Sicherheit erheblich überlegen.

IV. Kurze Uebersicht über die wichtigsten in den Handel gekommenen Sera.

1. Marmoreks Serum (Institut Pasteur) wird gewonnen durch Behandlung mit einem aus einer Pseudomembran stammenden, durch Tierpassage hochvirulent gezüchteten S. Im Tierversuche zeigte das Präparat entweder gar keine oder nur sehr geringe Wirksamkeit. Beim Menschen wurde es in Mengen von 5–120 ccm ev. mehrmalig gegenüber den verschiedensten S.-Infektionen (Erysipelas, Phlegmone, Scharlach) ohne nachweisbaren Erfolg angewandt. Nur in vereinzelten Fällen traten unangenehme Nebenwirkungen (Hautausschläge u. s. w.) auf.

2. Serum von Denys (Louvain). Zur Immunisierung werden verschiedene, hochtiervirulente Stämme benutzt. Denys gab den vielleicht beherzigenswerten Rat, das Serum nach Möglichkeit in der Nähe des Krankheitsherdes zu applizieren.

3. Aronsons Serum (Scherings Fabrik Berlin). Wie das von Marmorek durch Behandlung mit einem aus einer Scharlachangina stammenden, durch Tierpassage hochtiervirulent gemachten S. hergestellt. Es ist das einzige Präparat, das im Tierversuche eklatante Wirkungen zeigt. Für die Wirksamkeit beim Menschen liegen noch wenig Erfahrungen vor. Baginsky[49] will bei Scharlach einen günstigen Einfluss gesehen haben. Neuerdings behandelt Aronson[29] die Tiere außer mit den hochtiervirulenten auch mit unveränderten, aus dem Menschen stammenden S. und mischt die Sera. Die Einzeldosis beträgt 10—60 ccm des 20fachen Serums.

4. Tavels Serum (Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten, Bern). Tavel immunisiert mit verschiedenen, direkt aus dem Menschen gezüchteten, durch Tierpassage nicht veränderten S.-Stämmen. Im Tierversuche zeigte das Präparat nur sehr bescheidene Wirksamkeit. Bei den S.-Infektionen des Menschen soll es sich aber nach Tavel[32, 33] verschiedentlich gut bewährt haben.

5. Mosersches Scharlachserum (Farbwerke Meister, Lucius und Brüning in Höchst a. M.). Nach Tavelschen Grundsätzen werden Pferde mit einigen 20 aus Scharlachfällen gezüchteten, durch Tierpassage nicht veränderten S.-Stämmen behandelt. Prüfung nicht möglich. Soll, namentlich nach den Beobachtungen von Escherich, bei Scharlach sehr gute Wirkung zeigen, die in schnell einsetzender Herabsetzung der Temperatur, Besserung des Allgemeinbefindens wie der lokalen Symptome und Verringerung der Sterblichkeit zum Ausdruck kommt. Die anzuwendenden Mengen sind erheblich — 30—180 ccm — event. mehrmals.

6. Menzersches Serum (chemische Fabrik Merck, Darmstadt), gleichfalls nach Tavel durch Behandlung mit durch Tierpassage nicht modifizierten, aus dem Menschen gezüchteten S. dargestellt. Prüfung am Tier gleichfalls nicht möglich. Die in den Handel kommenden Präparate sollen vorher von Menzer am Krankenbette geprüft werden. Sie werden gegen die verschiedensten S.-Infektionen, speziell aber gegen

Gelenkrheumatismus und Chorea minor empfohlen. Nach der Injektion, besonders wenn dieselbe in der Nähe der erkrankten Gelenke vorgenommen wird, treten mehr oder minder starke Reaktionen, Schwellungen, Fieber u. s. w. ein, die von MENZER als spezifisch angesehen werden. Dosierung: 10, 20, 30 ccm event. mehrmalig.

Außer den genannten ist von französischen, englischen und amerikanischen Firmen noch eine größere Anzahl anderer Sera in den Handel gekommen, meist aber auch schnell wieder verschwunden. Ich erwähne die Präparate von Mérieux & Carré-Lyon-Vaise, von Roger und Charrin-Chaix et Remy, der Société chimique des usines du Rhône-Lyon, von Buroughs, Wellkome & Co., des British Institute of Preventive Medicin u. s. w. u. s. w.

Litteratur.

[1] FEHLEISEN. Die Aetiologie des Erysipels. Berlin 1883. — [2] KOCH & PETRUSCHKY, Ztschr. f. Hyg., Bd. 23, S. 477. — [3] NEUFELD, Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 11. — [4] ROGER, Compt. rend. de la soc. de biol., 1890, Nr. 31. — [5] Ders., Revue de méd., t. 12, décembre 1892. — [6] DE GIAXA & PANE, Rif. med., vol. 12, p 226. — [7] GROMAKOWSKI, Ann. Pasteur, t. 9, Nr. 7. — [8] KNORR, Ztschr. f. Hyg., B'd. 13, S. 427. — [9] SCHENK, Wiener klin. Woch., 28. Okt. 1897. — [10] MARMOREK, Ann. Pasteur, 1895, p. 593. — [11] Ders., ibid., 1896, Nr. 1. — [12] Ders., Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 12. — [13] v. LINGELSHEIM, Ztschr. f. Hyg., Bd. 10, S. 331. — [14] Ders., Arch. internat. de Pharmakodyn. et de Thérapie., t. 6, fasc. 1 et 2. — [15] SIMON, Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, S. 308. — [16] SCHLESINGER, Ztschr. f. Hyg., Bd. 44, S. 428. — [17] BORDET, Ann. Pasteur, 1897, p. 177. — [18] MARCHAND, Arch. de méd. expér., 1898. — [19] DENYS & LECLEF, Cellule, t. 9. — [20] DENYS, Le sérum antistreptococcique Louvain, van Linthout, 1896. — [21] DENYS & MARCHAND, Du mécanisme de l'immunité conférée au lapin par l'injection du sérum antistreptococcique du cheval etc. Bruxelles, Hayez, 1896. — [22] DENYS, Communication au congrès internat. de Moscou 1897. — [23] Ders., Compt. rend. des travaux exécutés sur le streptocoque pyogène. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 685. — [24] VAN DE VELDE, Ann. Pasteur, 1896. — [25] Ders., Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., 1897, Nr. 4. Ref. Hyg. Rundsch., 1898, p. 1188. — [26] ARONSON, Berl. klin. Woch., 1896, Nr. 32. — [27] Ders., ebd., 1902, Nr. 42 u. 43. — [28] Ders., Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 25. — [29] Ders., Berl. klin. Woch., 1903, p. 399. — [30] NEUFELD, Ztschr. f. Hyg., Bd. 44, S. 161. — [31] TAVEL, Correspbl. f. Schw. Aerzte. 1899. — [32] TAVEL & KRUMBEIN, ebd., 1901. — [33] TAVEL, Klin. therapeut. Woch., 1902. — [34] Ders., Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 50. — [35] CHARLTON, Montreal med. Journ., Oct. 1902. — [36] F. MEYER, Deutsche med. Woch., 1902, S. 751. — [37] Ders., Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 40. — [38] Ders., Ztschr. f. klin. Med., 1903, Bd. 50. — [39] MOSER, Verhandl. d. Congr. deutscher Naturf. u. Aerzte. Karlsbad 1902. Ref. Berl. klin. Woch., 1902, S. 993. — [40] MOSER & PIRQUET, Ref. Münch. med. Woch., 1902, S. 1729. — [41] MOSER, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 57, H. 1. — [42] Ders., Berl. klin. Woch., 1902, S. 13. — [43] MENZER, Verhandl. d. Berl. med. Gesellsch., 1902. — [44] Ders., Ztschr. f. klin. Med., Bd. 47, S. 109. — [45] Ders., Berl. klin. Woch., 1902. S. 1080. — [46] KRAUS & LÖW, IX. internat. Congr. f. Hygiene zu Madrid 1898. — [47] SALGE & HOSENKNOPF, Ref. Münch. med. Woch., 1902. S. 1729. — [48] PIORKOWSKI, Berl. klin. Woch., 1902, S. 1126. — [49] BAGINSKY, ebd., 1902, Nr. 48, 49. — [50] Ders., Deutsche med. Woch., 1903, Bd. 5, S. 132. — [51] SCHMIDT, Berl. klin. Woch., 1902, S. 1126. — [52] JEZ, Wiener med. Woch., 1901, Nr. 35. — [53] v. LEYDEN, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1902.



XXXIII.

Immunität bei Influenza.

Von

Prof. Dr. Max Beck,
Kaiserl Regierungsrat in Berlin.

1. Natürliche Immunität.

Die Frage, ob es gegen die Influenza eine natürliche Immunität giebt, muss zur Zeit als eine noch nicht endgiltig abgeschlossene angesehen werden. Vielleicht, dass eine spätere größere Epidemie uns sicheren Aufschluss darüber geben kann, nachdem wir in der Immunitätsfrage bei anderen Infektionskrankheiten während des letzten Jahrzehntes doch eine gute Strecke vorwärtsgekommen sind, und neuerdings ganz neue Methoden nach dieser Richtung ausgebildet worden sind, gegenüber der Zeit des letzten großen epidemischen Ausbruches der Influenza.

Auffallend erscheint es, dass während der Epidemie im Jahre 1889/90 bezw. 1891/92 erfahrungsgemäß Säuglinge erheblich seltener erkrankten als ältere Kinder und Erwachsene, selbst wenn sie von influenzakranken Müttern gestillt worden waren (Schmidt[1]). Andererseits berichtet jedoch Strassmann[2] aus der Gießener Entbindungsanstalt, dass dort unter 20 Säuglingen 8 an Influenza erkrankt seien. Unter allen Umständen wird aber eine sichere Diagnose der Influenza bei Säuglingen mit großen Schwierigkeiten verknüpft sein, da ohne Untersuchung des Sputums, das bei Säuglingen bekanntermaßen nur schwierig zu erlangen ist, eine endgiltige Entscheidung dieser Frage sich nicht treffen lassen wird.

Im allgemeinen herrscht ja die Ansicht vor, dass ein einmaliges Ueberstehen der Influenza gegen eine spätere Erkrankung einen gewissen Schutz verleiht. Man hat auch während der Epidemieen der Jahre 1889/90 und 1891/92 von einem wiederholten Befallenwerden der Krankheit bei ein und derselben Person in der gleichen Epidemie relativ selten gehört. Jedenfalls scheint dieser Schutz aber nur von verhältnismäßig kurzer Dauer zu sein. Denn im Jahre 1891/92 finden wir eine große Anzahl solcher wieder erkrankt, welche in der vorhergehenden Epidemie schon eine klinisch sichergestellte Influenza durchgemacht hatten. Ja selbst diejenigen, welche einen heftigen, sogar das Leben gefährdenden Anfall erlitten hatten, erkrankten später wieder ebenso schwer, obgleich wir doch aus der Erfahrung bei anderen Infektionskrankheiten wissen, dass eine stärkere Erkrankung im allgemeinen

einen höheren Immunitätsgrad verleiht, wie das Ueberstehen der Krankheit nur im leichteren Grade. Man darf aber bei der Influenza nicht vergessen, dass vorhergehende namentlich chronische Erkrankungen der Lungen, in erster Linie die Lungenschwindsucht, die Widerstandsfähigkeit des Organismus ganz erheblich herabsetzen.

Von anderer Seite wurde nun aber wieder der entgegengesetzte Standpunkt eingenommen, dass nämlich die einmal überstandene Influenza die Disposition zu erneuter Ansteckung geradezu steigere. Nun hatte ich aber in meiner Abhandlung über Influenza in diesem Handbuch besonders darauf hingewiesen, dass die Influenzabazillen unter Umständen, namentlich bei chronischen Lungenkrankheiten, lange Zeit in den Lungen wuchern können und wie Saprophyten sich darin gewissermaßen einnisten. Es ließe sich daher diese erhöhte Disposition ebensogut auf ein Rezidiv der Erkrankung zurückführen, wobei ein vermehrtes Wachstum der Bakterien oder eine stärkere Giftproduktion an dem Locus minoris resistentiae sich durch ein erneutes Aufflackern der Krankheit geltend macht. Ich erinnere nur daran, dass gerade bei Phthisikern die in den oberflächlichen Teilen der Kavernen wuchernden Influenzabazillen lange Zeit ohne Erscheinungen hervorzurufen liegen können, dann aber durch ihre Verbreitung auf das übrige Lungengewebe, und infolge ihrer Giftwirkung plötzlich schwere gefahrdrohende Krankheitserscheinungen zu bewirken imstande sind, die unter Umständen das Schicksal des Patienten geradezu besiegeln.

Nach den bisherigen Erfahrungen der meisten Kliniker unterliegt es aber keinem Zweifel, dass eine gewisse natürliche Immunität bei der Influenza vorhanden sein muss. Fälle, in denen komplikatorische Nachkrankheiten das Krankheitsbild verwischen, können ebensowenig hierher gerechnet werden, wie solche Fälle, in denen die Patienten wenige Tage nach überstandener Krankheit wieder mit Schüttelfrost erkranken. Andererseits müssen aber auch solche Influenzafälle, bei welchen wenige Wochen nach völlig überstandener Erkrankung die Patienten wieder von neuem erkranken, stets ohne weiteres als ein Rezidiv aufgefasst werden. Wir sehen also, dass die Grenze zu bestimmen, wann die frühere Erkrankung vollständig aufgehört hat und wann eine Neuinfektion eingetreten ist, nicht immer mit Sicherheit angegeben werden kann. Wir sehen aber auch weiter aus der praktischen Erfahrung heraus, dass eine Immunität bei der Influenza in der That existiert, dass diese aber in manchen Fällen nur von geringer, wochen- resp. monatelanger Dauer sein kann.

Freilich fehlt es aus der letzten großen Epidemie nicht an statistischen Angaben, welche über diesen Punkt hätten Sicherheit verschaffen können. Die Sammelforschung[3] giebt auf die Anfrage: »wieviel Rezidive haben Sie gesehen?« nur ungenaue Antworten, ein Beweis, wie schwierig die Beantwortung dieser Frage für die praktischen Aerzte war. Die meisten ließen die Frage offen, unter den übrigen sahen 10 % keine, 63 % selten und 23 % häufig Rezidiv. Verhältnismäßig selten ist auch während der Epidemie 1891/92 von Rezidiven die Rede, wenigstens findet man fast regelmäßig nur die Angaben von einem von frischem Befallenwerden, auch bei Patienten, die schon während der früheren Epidemie einen Anfall durchgemacht hatten. Allerdings lässt sich, wie dies namentlich WUTZDORFF[4] in seinem vortrefflichen Bericht über »Die Influenzaepidemie im Jahre 1891/92 im Deutschen Reiche« ausführlich schildert, ein deutlicher Zusammenhang beider

Epidemieen ohne weiteres feststellen, indem die Influenza seit dem Jahre 1889/90 niemals vollkommen verschwunden war, sondern fortdauernd Einzelfälle beobachtet werden konnten oder kleinere lokale Epidemieen wie ein glimmender Funke weiterglühten, um dann eine ausgesprochene Epidemie wieder zum Aufflackern zu bringen.

In diesem Berichte wird auch die Frage der Immunität erörtert. Die einzelnen Aerzte haben sich dazu verschieden gestellt, jedoch kommt Wutzdorff zusammenfassend zu dem Schluss: »Es bedarf keiner Zahlen, um die Ansicht, dass das einmalige Ueberstehen der Influenza eine gewisse Immunität verleiht, annehmbar zu machen; die Eigentümlichkeiten in dem Verlaufe der Epidemie des Winters 1891/92 gegenüber demjenigen der vorangegangenen sprechen dafür. Die Langsamkeit in der Entwicklung und dem Verlauf der Epidemie, die geringe Morbidität, die Ungleichmäßigkeit in der Menge der Erkrankten selbst in einander nahegelegenen Orten, die verhältnismäßig große Anzahl der gänzlich oder fast verschonten Ortschaften und Bezirke lassen unzweifelhaft darauf schließen, dass die Influenza im Winter 1891/92 eine erheblich geringere Anzahl empfänglicher Personen als 1889/90 vorfand. Denn die andere Erklärung dafür: dass nämlich die Krankheitskeime nicht so virulent wie damals gewesen wären, ist, wie bereits berührt wurde, nicht haltbar. Eine große Zahl der Berichterstatter sprach sich sogar dahin aus, dass die Epidemie 1891/92 zwar weniger ausgedehnt, aber bösartiger als die vorangegangene gewesen ist. Die Annahme einer gewissen Immunität erklärt auch ungezwungen das Erlöschen und die periodische Wiederkehr der Influenzaepidemien.«

Jedenfalls geht aus all diesem hervor, dass die Immunität nur eine temporäre ist und verhältnismäßig früh schon wieder erlischt, eigentliche Rezidive aber im allgemeinen selten beobachtet werden. Dieser Ansicht giebt auch Friedrich[5] Ausdruck auf Grund seiner statistischen Aufstellungen aus dem Jahre 1889/90 und er erwähnt mit Recht den Ausspruch Bäumlers[6], dass nämlich die Influenza nach vollzogener Durchseuchung der Bevölkerung sich nicht endlos im Neuerkranken schon erkrankt gewesener und durch sie geschwächter Individuen fortsetze, sondern fast allerwärts rasch erloschen sei. »Diese Thatsache spricht dafür, dass nach einmaligem Erkranken zunächst — es ist nicht zu sagen auf wie lange? vielleicht schwankt auch dieses Maß bei der Influenza in weiten Grenzen — eine Immunität zurückbleibt.«

Dass eine natürliche Immunität gegen Influenza besteht, dafür spricht auch das mehr oder minder vollständige Erlöschen des epidemischen Charakters der Krankheit nach verhältnismäßig so kurzer Zeit. Wie wäre es sonst zu erklären, dass jetzt relativ so wenige Influenzafälle bekannt werden und der Erreger der Krankheit, der Influenzabacillus, nur selten gefunden wird? und dann auch meist nur bei chronischen Lungenleiden? Oder sollte vielleicht der Bacillus seine Virulenz verloren haben und erst wieder auf einen Moment warten, wo er ungeschwächt d. h. mit voller Virulenz eine neue Epidemie wachrufen kann? Nach Analogie mit andern Epidemieen ist diese letztere Annahme doch sehr unwahrscheinlich.

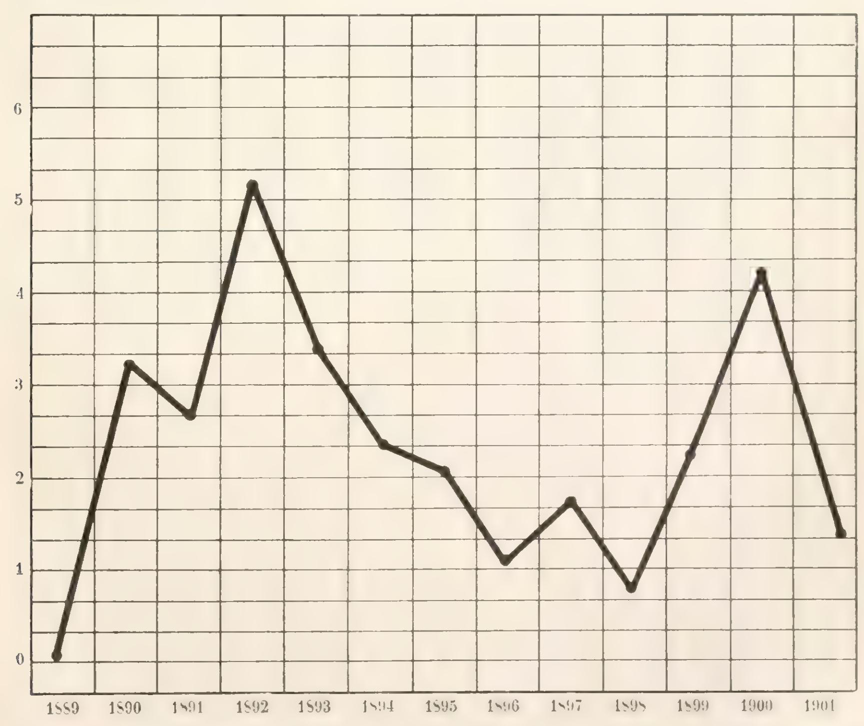
Am deutlichsten zeigt sich die Abnahme der Influenza nach der Epidemie von 1889/90 bezw. 1891/92 an einer Zusammenstellung aus dem von der Medizinalabteilung des Preußischen Ministeriums für geistliche u. s. w. Angelegenheiten herausgegebenen Bericht: »Das Sanitätswesen des preußischen Staates während der Jahre 1889—1901«[7]. Nach

diesen statistischen Mitteilungen hatte die Influenza in diesen beiden Epidemieen zahlreiche Opfer gefordert und zwar starben während dieser Zeit an dieser Krankheit allein in Preußen über 25 000 Personen (FRIEDRICH nimmt sogar 30 000 Todesfälle an Influenza in Preußen an).

Es werden nämlich verzeichnet als Todesfälle infolge von Influenza im Kgr. Preußen (nach »Das Sanitätswesen des preußischen Staates während der Jahre 1898, 1899, 1900 und 1901«):

1889 =	314 =	0,11	auf 10 000 Lebende
1890 =	**9 576** =	**3,20**	» » »
1891 =	8 050 =	2,18	» » »
1892 =	**15 911** =	**5,23**	» » »
1893 =	10 403 =	3,37	» » »
1894 =	7 336 =	2,35	» » »
1895 =	6 509 =	2,05	» » »
1896 =	3 559 =	1,12	» » »
1897 =	5 940 =	1,84	» » »
1898 =	2 688 =	0,82	» » »
1899 =	7 310 =	2,21	» » »
1900 =	**14 329** =	**4,29**	» » »
1901 =	4 608 =	1,34	» » »

Auf 10 000 Lebende.



Diese Zahlen in eine Kurve eingetragen zeigen noch deutlicher diese Schwankungen. Der plötzliche Anstieg im Jahre 1900 hat sich unter dem Publikum allerdings nicht in dem Maße geltend gemacht, wie in den früheren Epidemieen, jedoch war er in einigen Städten, so nament-

lich in den Großstädten Berlin, Frankfurt a. M., Breslau, Dresden u. a. Orten immerhin deutlich bemerkbar. Häufig war diese Steigerung nur kenntlich an der Zunahme der Todesfälle an Lungenkatarrh, Lungenentzündungen u. dergl.

Jedoch kann von einer sog. örtlichen Immunität nicht gut gesprochen werden; durch den leichteren Verkehr ist der Weg für die Influenza überallhin geebnet und häufig genug konnte beobachtet werden, dass Orte, welche eine Zeitlang gegen die Seuche immun erschienen, dennoch schließlich von derselben ergriffen wurden. Auch wurde häufig, wie FRIEDRICH[5] mitteilt, beobachtet, dass Influenzakranke in eine Ortschaft gelangten, ohne dass ihr Eintritt in dieselbe das Aufflackern einer Epidemie zur Folge hatte, während zu einer späteren Zeit, als andere Kranke die Seuche dem Orte zuführten, plötzlich die Influenza in allen Teilen des Platzes um sich griff.

Sporadisch treffen wir ja auch in jedem Winter und in jedem Frühjahr vereinzelte typische Influenzafälle an, die bei mikroskopischer Untersuchung auch typische Influenzabazillen im Sputum oder Rachenschleim erkennen lassen. Warum kommt es dabei nicht zu einer Epidemie? Diese Thatsache spricht auch in gewissem Sinne für eine erworbene Immunität, für eine allgemeine frühere Durchseuchung. Allerdings eine vollständig befriedigende Antwort über diese nicht einfache Frage giebt auch diese theoretische Betrachtung nicht. Die Influenzabazillen, die in den Sekreten gefunden werden, verschwinden, wie in den letzten Jahren von verschiedenen Forschern konstatiert wurde, relativ rasch wieder und werden relativ rasch von anderen Bakterien, namentlich Staphylokokken und Streptokokken überwuchert. So hatte ich schon an anderer Stelle (Bd. II, S. 381 dieses Werkes) WASSERMANN[8] erwähnt, der im Frühjahr 1900 mehrere Fälle von Influenza untersucht hatte und die Bazillen meist schon nach 24 Stunden verschwinden sah, während die Patienten selbst noch unter schweren Intoxikationserscheinungen erkrankt waren. In dem gleichen Jahre hatte auch CLEMENS[9] in Freiburg i. B. ein epidemisches Auftreten der Influenza in relativ gutartiger Form beobachtet. Auch er fand in dem Sputum der Kranken fast regelmäßig die Influenzabazillen durch andere Bakterien überwuchert und führt den langsamen und leichten Verlauf der Epidemie auf eine früher überstandene Influenzainfektion zurück.

Die Thatsache, dass die Influenzabazillen schon nach 24 Stunden aus den Exkreten verschwunden waren, trotzdem aber noch starke Vergiftungserscheinungen zurückblieben, kann nur so aufgefasst werden, dass ein gewisser Grad von Immunität von früher her zurückgeblieben ist. Mit Recht schließt daraus WASSERMANN, dass der einzelne Anfall einen gewissen Grad von Immunität hinterlässt, ein zweimaliges Befallenwerden, an der Hand der bakteriologischen Untersuchung relativ selten sei, vorausgesetzt, dass der erste Anfall völlig abgelaufen ist. Die Patienten WASSERMANNS hatten, wie im Tierexperiment, noch einen Rest von Immunität, der eine Neuinfektion zwar nicht verhindern konnte, wohl aber ausreichte, um die Keime zur Auflösung zu bringen (ähnlich wie die Auflösung der Cholerabazillen im Bauchhöhlenexsudat beim PFEIFFERschen Versuch vor sich geht), und damit in manchen Fällen zu dem plötzlichen Auftreten von toxischen Symptomen führte.

Es kann demnach, was auch die praktische Erfahrung lehrt, eine Neuerkrankung wenn auch nicht in allen Fällen vollkommen verhütet, so doch durch einen noch übriggebliebenen Rest von Immunität ent-

schieden günstig beeinflusst werden. Und wenn man, wie dies auch nach den vorhergehenden Ausführungen der Fall zu sein scheint, die Immunität als eine auf der baktericiden Wirkung des Serums beruhende Erscheinung aufzufassen geneigt ist, so lassen sich auch die bei Neuerkrankungen auftretenden nervösen und ähnliche Erscheinungen als eine reine Wirkung der Toxine erklären, selbst dann noch, wenn die Influenzabazillen schon durch die Macht des Serums in den Geweben aufgelöst und zerstört worden sind.

2. Künstliche Immunität.

Selbstverständlich hat es auch nicht an Versuchen gefehlt, eine künstliche Immunität bei gewissen Versuchstieren herbeizuführen, um damit auch ein dem Diphtherieserum analoges Heilserum für die Influenza zu gewinnen. Als Hauptbedingung knüpft sich an dieses Verfahren die Möglichkeit einer genügend wirksamen und gleichmäßigen Infektion von Tieren.

Bei der Besprechung dieses Kapitels sehe ich selbstverständlich ab von den auf falschen Voraussetzungen sich aufbauenden Immunisierungsversuchen, welche von Brusschettini[10] seiner Zeit veröffentlicht worden sind und in gewissen Kreisen ein vorübergehendes Aufsehen erregt hatten. An anderer Stelle (S. 376 und 379 Bd. II) hatte ich schon darauf hingewiesen, dass die von diesem italienischen Forscher beschriebenen Stäbchen mit den Pfeifferschen Influenzabazillen gar nichts zu thun haben, eine spezifische Wirkung des mit Hilfe dieser Stäbchen gewonnenen Serums daher auch nicht erwartet werden konnte.

Durch eine thatkräftige künstliche Immunisierung bei Influenza ließe sich, namentlich bei den am meisten gefährdeten Phthisikern, viel Gutes schaffen. Die Schwierigkeit der Immunisierung kleinerer Versuchstiere, außerdem aber auch die bisherigen negativen Resultate und die geringe Aussicht auf Erfolg haben sicherlich viele Forscher abgehalten, dieser Frage näherzutreten bez. ihre Versuche zu veröffentlichen. Daher ist auch die Litteratur über diesen Gegenstand nur durch verhältnismäßig wenig Schriften vertreten.

Die ersten, welche sich mit der künstlichen Immunität gegen Influenza eingehender beschäftigt haben, sind Delius & Kolle[11]. In erster Linie machten sie es sich zur Aufgabe die Giftwirkung der Influenzabazillen bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen genauer kennen zu lernen und hatten bei dieser Gelegenheit gefunden, dass nach der Injektion einer Reinkultur von Influenzabazillen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eine starke Vermehrung der Bazillen in der Bauchhöhlenflüssigkeit stattfindet und unter eigenartigen Erscheinungen der Tod der Meerschweinchen eintritt. Auf diese Weise war es den beiden Forschern auch möglich, eine genaue Virulenzbestimmung der Kultur feststellen zu können, indem sie die letale Minimaldosis nach der Injektion der Influenzabazillen in die Bauchhöhle der Meerschweinchen als die einfach tödliche Dosis für diese Tiergattung annahmen. Allerdings war diese letale Menge je nach dem Alter und der Herkunft der Kultur sehr schwankend. Es war aber den Forschern nicht möglich, nach Analogie der bisher bei Cholera, bei Typhus u. s. w. gebräuchlichen Methoden, bei der Influenza weder eine aktive noch eine passive Immunität zu erzielen.

Wurden z. B. Meerschweinchen steigende Mengen von abgetöteten und lebenden Influenzabazillen in die Bauchhöhle gespritzt, so vertrugen sie zwar eine bedeutend höhere Injektionsmenge, bis zur zehnfachen der tödlichen Minimaldosis, abgetöteter resp. lebender Influenzastäbchen, nach relativ wenigen Injektionen. Aber schon kurze Zeit nach der letzten Injektion erlagen diese Tiere wieder selbst der einfachen letalen Minimaldosis. Es handelt sich also bei diesen Versuchen nicht um eine spezifische Immunität, sondern nur um eine nicht spezifische erhöhte Resistenz, ähnlich wie sie auch nach intraperitonealer Injektion von Cholera- oder Typhusbazillen gegenüber den Influenzastäbchen erzeugt werden kann. Aus diesem Grunde ließ sich auch mit Sicherheit voraussehen, dass wohl von einer passiven Immunität nicht viel zu erwarten war und das Serum von derartig vorbehandelten Tieren nur eine geringe schützende Wirkung bei intraperitonealer Infektion oder Intoxikation des Meerschweinchens besitzt.

Einen gewissen Grad von Schutzwirkung übt schon das normale Meerschweinchenserum sowohl gegen die Influenzabazillen selbst als auch gegen deren Toxin aus. Jedoch konnten Delius & Kolle einen erheblichen Unterschied zwischen dem normalen Serum und demjenigen vorbehandelter Meerschweinchen nicht wahrnehmen. Selbst das durch langdauernde Vorbehandlung gewonnene Serum von anderen Tieren, wie Kaninchen, Hunden und Ziegen war ohne jede spezifische Wirkung.

Aber selbst das Blutserum eines Menschen, welcher die Influenza überstanden hatte, schützte Meerschweinchen nicht im geringsten gegen die aus dem Sputum des gleichen Patienten gezüchteten Influenzareinkulturen. Eine ähnliche Erscheinung finden wir zwar auch bei anderen Infektionskrankheiten z. B. bei der Diphtherie und beim Typhus. Die von den beiden Forschern gefundene Thatsache kann daher als ein besonders ungünstiges Moment, durch welches die künstliche, insbesondere die passive Immunität bei Influenza als unwahrscheinlich hingestellt wird, nicht angesehen werden.

Es gelang aber den beiden Forschern auch nicht durch subkutane Injektion von abgetöteten Kulturen beim Menschen eine spezifische Schutzwirkung des Serums zu erlangen. Man darf daraus wohl den Schluss ziehen, dass der Weg der aktiven Immunisierung, um vor der Infektion namentlich die am meisten gefährdeten Personen, wie z. B. Phthisiker, zu bewahren, als aussichtslos bezeichnet werden muss. Aber auch die Hoffnung auf eine Serotherapie bei der Influenza dürfte demnach, auf Grund dieser Untersuchungen, voraussichtlich noch in weite Ferne gerückt sein.

Delius & Kolle betonen indessen ausdrücklich, dass diese Befunde durchaus nicht gegen die Annahme des Vorhandenseins einer mit dem Ueberstehen der Influenza zurückbleibenden Immunität sprechen, jedoch sind sie der Ansicht, dass die Antikörper im menschlichen sowie im Tierkörper eine Anhäufung nicht erfahren, und infolgedessen auch bald wieder ausgeschieden werden. Damit würde sich auch die kurzdauernde Immunität bei Influenza wohl in Einklang bringen lassen.

Wir müssen den Pessimismus der beiden Forscher aus letzterem Grunde teilen und es dürfte eine dankbare Aufgabe sein, auf künstlichem Wege eine Immunität bei Influenza zu erzeugen, bezw. die kurzdauernde in der Weise zu verlängern, dass die Immunität eine wenn auch nicht dauernde, doch über mehrere Jahre sich hinziehende wird. Bei der jetzigen Kenntnis über die Frage der Immunität

dürfte diese Aufgabe gewiss nicht mehr so große Schwierigkeiten darbieten.

Zu ähnlichen Resultaten wie Delius & Kolle kommt auch Slatinéano[12]. In eingehender Weise hatte sich dieser mit der Immunität bei Influenza in dem Institut Pasteur beschäftigt. In der Frage der Giftwirkung der Influenzabazillen schließen sich seine Ergebnisse ganz denen von Delius & Kolle an. Die Schrift Slatinéanos zeichnet sich durch eine umfangreiche Zusammenstellung der bisherigen Arbeiten über den bakteriologischen Nachweis und über die Giftbildung der Influenzabazillen aus.

Slatinéano fand gleichfalls eine erhöhte Resistenzfähigkeit der Meerschweinchen gegen intraperitoneale Infektion lebender Kultur nach langsam fortgesetzten Injektionen von toten Influenzabazillen in die Bauchhöhle; allerdings war diese Erhöhung der Resistenz ebenfalls verhältnismäßig gering und betrug nur das 12fache der einfach tödlichen Dosis gegenüber der Influenzareinkultur. Das Blut eines solchen Tieres wies deutlich baktericide Eigenschaften auf und agglutinierte eine Aufschwemmung von einer frischen in der Delius-Kolleschen Nährflüssigkeit gezüchteten Influenzakultur im Verhältnis 1 : 30.

In erster Linie richten sich die Untersuchungen Slatinéanos aber darauf, durch Gewinnung eines hochwertigen Serums eine passive Immunität zu erzeugen.

Wenn auch diesen Untersuchungen manche Mängel nicht abgesprochen werden können, so sind sie doch in vieler Beziehung interessant und lehrreich, zudem verdienen sie vielleicht auch deswegen eine etwas eingehendere Besprechung, weil die Arbeit Slatinéanos in Deutschland im allgemeinen wenig bekannt zu sein scheint.

Subkutane Injektionen von 2, 3 bezw. 4 ccm eines Präventivserums schützen größere Meerschweinchen gegen eine später sicher tödliche intraperitoneale Infektion mit 24stündiger Influenzareinkultur, während die gleiche Menge von einem normalen Serum nicht die Spur von Schutzwirkung zeigt.

So wurden Meerschweinchen mit steigenden Dosen von abgetöteten und später lebenden Kulturen aktiv immunisiert. Das Serum der überlebenden Tiere schützte in der Menge von 3 ccm andere Meerschweinchen gegen die einfach tödliche Dosis von Influenzabazillen. Agglutinierbarkeit zeigte dieses Serum in der Höhe von 1 : 30, auch schon in vitro waren deutlich baktericide Eigenschaften des Serums zu bemerken. Wurde zu gleicher Zeit das Serum mit einer Reinkultur einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert, so schien die Infektion eher rascher zu verlaufen, als beim Kontrolltier.

In ähnlicher Weise wie die Meerschweinchen wurden auch Kaninchen aktiv immunisiert und deren Serum benutzt. Auch dieses Kaninchenserum hatte deutliche agglutinierende und baktericide Eigenschaften. Meerschweinchen wurden durch dasselbe in der Menge von 4 ccm gegen eine spätere intraperitoneale Infektion geschützt, jedoch war bei gleichzeitiger Injektion von Serum und Kultur in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eine baktericide Wirkung nicht zu beobachten.

Das Serum eines vor längerer Zeit mit abgetöteten und darauf mit lebenden Influenzabazillen intravenös injizierten Kaninchens hatte eine Agglutinationsfähigkeit von 1 : 80, und nach 36 Stunden war eine ausgesprochene baktericide Wirkung in vitro zu beobachten.

Meerschweinchen mit 2 ccm dieses Serums vorbehandelt blieben am

Leben; ebenso ging bei gleichzeitiger Injektion von $^1/_2$—4 ccm des gleichen Serums und Kultur kein Meerschweinchen ein, während die Kontrollen bei gleichzeitiger Injektion von normalem Kaninchenserum und von Kultur schon in kurzer Zeit starben.

In gleicher Weise schützte Meerschweinchen ein $^1/_2$ Stunde auf 55° erhitztes Präventivserum bei intraperitonealer und subkutaner Einspritzung. In letzterem Falle wurde von Zeit zu Zeit das Bauchhöhlenexsudat untersucht und es ließen sich schon nach 6 Stunden keine freien Bazillen mehr nachweisen, sie lagen sämtlich in Phagocyten eingeschlossen. Die Kontrolltiere waren am anderen Tage tot, die Influenzabazillen waren hier bei wiederholten Untersuchungen frei in der Bauchhöhle.

Heilende Wirkungen des schützenden Serums waren nicht beobachtet; 1 und 2 Stunden nach der Infektion angewandt, konnte es den Tod der Tiere nicht aufhalten.

Aus schon oben angeführten Gründen habe ich die Arbeit von Slatinéano etwas ausführlicher referiert. Im allgemeinen treten aber auch in ihr die gleichen Resultate zu Tage, wie bei Delius & Kolle: geringe schützende Eigenschaften eines Serums vorbehandelter Tiere, das aber doch nicht ausreicht, um einen wirklichen Heileffekt zu erzielen.

Gleichfalls eingehend mit der Immunität bei Influenza hat sich Cantani[13] beschäftigt.

Bei seinen früheren Untersuchungen über die Wirkung der Influenzabazillen auf das Zentralnervensystem hatte Cantani vermittelst der intrakraniellen Infektion bei Kaninchen eine starke Vermehrung der Influenzabazillen im Gehirn hervorrufen können und es war ihm auch gelungen, auf diesem Wege die Virulenz eines Kulturstammes in gewissem Sinne zu erhöhen, wenngleich diese Virulenzsteigerung nicht immer eine sehr bedeutende genannt werden konnte.

Auch in dem Meerschweinchenkörper vermehren sich, wie wir schon bei Delius & Kolle sowie bei Slatinéano gesehen haben, die Influenzabazillen in dem Exsudat der Bauchhöhle nach intraperitonealer Injektion einer Reinkultur von Influenzabazillen ziemlich reichlich. Gegen subkutane Infektion verhalten sich die Meerschweinchen im allgemeinen widerstandsfähig. Cantani gelang es jedoch mit einer relativ kleinen Menge, $^1/_4$ Agarkultur eines virulenten Influenzastammes, auch Meerschweinchen von dem Unterhautzellgewebe aus zu infizieren.

Die zu den Versuchen benutzten Kulturen waren während der letzten größeren Ausbreitung der Influenza in Neapel gezüchtet worden; da aber der Verlauf der Influenza im allgemeinen als ein gutartiger bezeichnet werden musste, so gelang es nur mit Mühe, virulente Kulturen zu erhalten. Die virulenteste Kultur tötete in der Menge von $^1/_{10}$ Oese Meerschweinchen nach intraperitonealer Infektion. Jedoch waren auch die virulenteren Kulturen sehr bald abgeschwächt und mussten durch Tierpassagen auf ihrer Virulenzhöhe gehalten werden.

Deshalb bereiteten auch die Immunisierungsversuche nicht unerhebliche Schwierigkeiten: zu Immunisierungszwecken wurden Kaninchen, Meerschweinchen und Hunde verwendet.

Die Versuche, Kaninchen gegen Influenza zu immunisieren, versagten vollkommen. Geeigneter erwiesen sich Meerschweinchen, und Cantani fand wie Delius & Kolle sowie Slatinéano, dass diese Frage sich am besten an diesen Tieren studieren lässt. Wie diese Forscher konnte

auch Cantani feststellen, dass Meerschweinchen nach Injektion von steigenden Dosen schwach virulenter Kulturen in die Bauchhöhle zwar eine erhöhte peritoneale Resistenz erhalten, dass aber eine wirkliche, eine echte Immunität auf diese Weise nicht erzeugt wird. Durch Vorbehandlung mit subkutanen Injektionen von ½ Stunde bei 56° abgetöteten Kulturen, die im allgemeinen gut vertragen wurden, gelang es aber Cantani nach einer Reihe von Injektionen steigender Mengen dieser sterilisierten Bazillen eine aktive Immunität bei Meerschweinchen zu erhalten. Bei den auf diese Weise vorbehandelten Tieren war es gelungen, sie gegen die 100fach tödliche Dosis lebender Influenzabazillen, welche intraperitoneal eingespritzt wurde, zu schützen.

Da die Hunde eine große Widerstandsfähigkeit gegenüber den Influenzabazillen besitzen, so schienen diese Tiere zur Immunisierung besonders geeignet. Dabei kam aber wieder als ein die Beurteilung des Wertes der Immunität störender Umstand in Betracht, dass infolge dieser natürlichen Widerstandsfähigkeit sich auch der Immunitätsgrad nur annähernd abschätzen ließ. Es gelang sogar bei einem Hund in steigenden Dosen 455 lebende Influenzakulturen, bei der letzten Injektion auf einmal 150 in die Bauchhöhle zu injizieren, ohne deutliche Krankheitssymptome hervorzurufen.

Die Erfolge der aktiven Immunisierung Cantanis scheinen also bei Meerschweinchen immerhin bessere zu sein als die von Delius & Kolle, welche die 10fach tödliche Dosis, und von Slatinéano, der kaum die 12fach tödliche Dosis bei intraperitonealer Injektion von Meerschweinchen zu überschreiten vermochte.

Bei einigen Meerschweinchen, welche längere Zeit am Leben geblieben waren und die Injektionen vollständig überstanden hatten, war es auch möglich, die Dauer der Schutzimpfung zu prüfen und zu konstatieren, dass sie 2—3 Monate anhielt.

Man muss sich aber doch fragen, ob Cantani in der That diese Frage besser gelöst hat, als die früheren Forscher. Meines Erachtens scheint dies nicht der Fall zu sein, aber immerhin ist sein großer Fleiß und seine Ausdauer anerkennenswert.

Ferner stellte Cantani durch eingehende Prüfung des Serums von immunisierten Tieren fest, dass in diesem thatsächlich immunisierende resp. bactericide Substanzen enthalten sind. Denn es war, wie der Pfeiffersche Versuch ergab, die Auflösung der Bazillen im Tierkörper durch das Serum von hochimmunisierten Tieren schon nach 10—20 Minuten beendigt.

Um dann weiter die Agglutination zu prüfen, erwiesen sich am geeignetsten Kulturen, welche auf mit Blut vermischtem Agar gezüchtet waren. Von einer gut gewachsenen Kultur wurden zwei Oesen mit 10 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung aufgeschwemmt und zu dieser Aufschwemmung das zu prüfende Serum in einem verschiedenen Verhältnis zugesetzt.

Auch Cantani fand bei der Untersuchung des Serums von Menschen, welche die Influenza überstanden hatten, keine für die Praxis verwertbaren Resultate, um daraus einen sicheren Schluss auf die vorausgegangene Erkrankung zu ziehen. Im allgemeinen hatte das menschliche Serum nur eine Agglutinationsfähigkeit von 1 : 10 und 1 : 20, es wurden selbst die aus dem Sputum gezüchteten Bazillen durch Serum desselben Patienten auch nicht viel höher agglutiniert, wie durch Serum eines vollkommen gesunden Menschen. Nur in einem Fall, der eventuell als

Influenza angesehen werden konnte, zeigte sich eine Agglutination des Blutes von 1 : 200, jedoch konnte derselbe nicht weiterverfolgt werden.

Beim normalen Meerschweinchen- und Kaninchenblut fand CANTANI gleichfalls eine Agglutinationsfähigkeit von 1 : 10 und 1 : 20, beim normalen Hundeblut sogar eine solche von 1 : 300. Um aber auch von den immunisierten Meerschweinchen ein hochagglutinierendes Serum (1 : 200 und 1 : 500) zu bekommen, dazu war eine längere und fortdauernde Immunisierung der Tiere notwendig.

Nach den Untersuchungen desselben Verfassers ist das normale Meerschweinchen- und Kaninchenblut nicht imstande bei gleichzeitiger Injektion mit lebenden Influenzabazillen Meerschweinchen selbst gegen die einfach tödliche Dosis zu schützen, was DELIUS & KOLLE regelmäßig beobachtet haben. Ja selbst das Serum von hochimmunisierten Tieren zeigte nur eine geringe schützende Kraft. Ein einigermaßen gleichmäßig und gut wirkendes Serum lieferten allein zweckmäßig vorbehandelte Hunde. So war ein Blutserum von einem Hunde, dem im Laufe von 4 Monaten in steigender Menge in toto 450 lebende Kulturen, zuletzt 150 auf einmal in die Bauchhöhle eingespritzt worden waren, imstande gegen die 50fach tödliche Dosis ein Meerschweinchen zu schützen, d. h. also 0,1 ccm Serum vermochte bei gleichzeitiger intraperitonealer Injektion von zwei Oesen lebender Influenzakultur dieses Tier noch am Leben zu erhalten. Wurde jedoch das Serum Meerschweinchen unter die Haut und die Kultur gleichzeitig in die Bauchhöhle gespritzt, so starben sämtliche Tiere, wenn auch mit einer Verzögerung des Todes von 3—4 Tagen gegenüber dem Kontrolltier. Es geht also auch aus diesem Versuch hervor, was schon DELIUS & KOLLE bei Meerschweinchen gefunden haben, dass die immunisierende Wirkung des Serums selbst von lange und intensiv vorbehandelten Tieren nur eine relativ geringe ist und in Wirklichkeit eigentlich nur eine verhältnismäßig kurz dauernde Resistenz erzeugt werden kann.

Durch eingehende Untersuchungen, welche über die schützende Wirkung normaler Galle, ausgehend namentlich von den Rinderpestimpfungen R. KOCHS mit der Galle an Rinderpest gefallener Tiere angestellt wurden, kam CANTANI zu folgenden Schlussfolgerungen: Die Virulenz der Influenzabazillen wird durch den Zusatz normaler Galle nicht verändert, auch vermag sie bei gleichzeitiger Injektion von Influenzabazillen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen die Infektion nicht im geringsten hintanzuhalten. Bei Immunisierungs- resp. Heilversuchen mit der Galle immunisierter Tiere ließen sich folgende Thatsachen feststellen:

1. »Die Galle von an Influenza eingegangenen Tieren besitzt nur ausnahmsweise schützende Eigenschaften gegen dieselbe Infektion.
2. Die Galle von den Tieren, die gegen Influenza ziemlich hoch immunisiert wurden, entfaltete eine ziemlich konstante schützende Wirkung bei der gleichzeitigen Einspritzung von vielfach tödlichen Dosen von lebendigen Influenzabazillen, die die schützende Wirkung des Serums weit übertrifft.
3. Bei der Galle der gegen Influenza immunisierten Tiere kann man oft ein ziemlich hohes Agglutinationsvermögen beobachten, welches aber dasjenige des Serums von demselben Tiere zu übertreffen nicht imstande ist.«

Die Galle von immunisierten Tieren scheint demnach in der That mehr wirksame und schützende Eigenschaften zu entfalten, als das Serum solcher Tiere, und CANTANI lässt nach diesen Versuchen durch-

blicken, dass er trotz der bisherigen weniger günstigen Erfolge doch noch große Hoffnungen auf eine künstliche Immunisierung bei Influenza, selbst auch beim Menschen setzt.

Bis jetzt scheinen aber diese Aussichten nur geringe zu sein. Wir kommen daher auch nach den eingehenden Untersuchungen von Slatinéano und Cantani zu demselben Resultat, wie Delius & Kolle, dass nämlich weder auf dem Wege der aktiven Immunisierung (z. B. bei Phthisikern) zur Verhütung der Krankheit, noch auf dem Wege der Serotherapie zur Heilung der Influenza mit den bekannten Methoden etwas Erhebliches erreicht werden kann.

Litteratur.

[1] F. Schmidt, Die Influenza in der Schweiz in den Jahren 1889—1894. Bern 1895 (S. 91). — [2] Strassmann, Influenza bei Neugeborenen. Ztschr. f. Geburtsh. und Gynäkol., Bd. 19, 39. — [3] Deutscher Sammelforschungsbericht über die Influenzaepidemie 1889/91, herausgegeben von E. Leyden und G. Guttmann. Wiesbaden, Bergmann, 1892. — [4] Wutzdorff, Die Influenzaepidemie 1891/92 im Deutschen Reiche. Arb. a. d. kais. Ges.-Amte, Bd. 9, 1894. — [5] Friedrich, Die Influenzaepidemie des Winters 1889/90 im Deutschen Reiche. Ebd. — [6] Bäumler, Ueber die Influenza. Verh. d. IX. Kongr. f. innere Med. in Wien 1890 (S. 302). — [7] Das Sanitätswesen des preußischen Staates während der Jahre 1889 bis 1901. — [8] Wassermann, Einige Beiträge zur Pathologie der Influenza. Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 28. — [9] Clemens, Die diesjährige Influenzaepidemie in Freiburg i. Br. Münch. med. Woch., 1900, Nr. 27. — [10] Bruschettini, L'immunità spermintale nell' Influenza. Rif. med., 1892, Nr. 163 u. Die experimentelle Immunität gegen Influenza. Deutsche med. Woch., 1893, Nr. 33. — [11] Delius & Kolle, Untersuchungen über Influenzaimmunität. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1897, Bd. 24. — [12] Slatinéano, Septicémie expérimentale par le Cocco-Bacille de Pfeiffer, essais d'immunisation. Laval, imprimerie parisienne, 1901. (Travail du laboratoire du Professeur Metschnikoff à l'institut Pasteur.) — [13] A. Cantani, Immunisierungsversuche gegen Influenza. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 42.

XXXIV.

Immunität bei B. pyocyaneus.

Von

A. Wassermann

in Berlin.

Die Thatsache, das der B. pyocyaneus (vergl. Kap. Pyocyaneus in diesem Handbuche) nur selten zu schweren infektiösen Prozessen Veranlassung giebt, bringt es mit sich, dass auch die künstliche Immunität gegenüber diesem Mikroorganismus vorläufig keine praktische Bedeutung erlangen konnte. Immerhin aber mehren sich, seitdem wir die verfeinerten Mittel der bakteriologischen Untersuchungstechnik anwenden, die Fälle, in denen der B. pyocyaneus als die Ursache selbst letal verlaufener Infektionsprozesse nachgewiesen wurde, so sehr, dass der Versuch einer spezifischen Behandlung derartiger Krankheitsfälle wohl berechtigt wäre. Dies ist um so mehr der Fall, als, wie wir sehen werden, der B. pyocyaneus zu den wenigen Bakterienarten gehört, gegenüber denen wir antitoxische Substanzen im Serum der künstlich immunisierten Tiere erzielen können. Es wären deshalb die Heilerfolge einer Serumtherapie gegenüber Pyocyaneusinfektionen als aussichtsvolle zu bezeichnen.

Der erste, der in größerem Umfange Tiere künstlich gegen B. pyocyaneus immunisierte, war Charrin[1]. Derselbe immunisierte mittels lebender und abgetöteter Kulturen Kaninchen und Meerschweinchen aktiv. Genauere Untersuchungen über die Immunitätsverhältnisse bei B. pyocyaneus stellte alsdann Verfasser an[2]. Aus diesen Untersuchungen ergab sich, dass man gegenüber dem B. pyocyaneus einerseits ein Immunserum erzielen kann, das rein baktericid ist, d. h. nur die lebenden Pyocyaneusbazillen zur Auflösung bringt, und andererseits ein Serum, das zugleich baktericid und antitoxisch wirkt. Wie bereits im Kapitel über B. pyocyaneus ausgeführt ist, gehört dieser Mikroorganismus zu denjenigen Bakterien, welche, wenn auch in geringen Mengen, ein echtes, lösliches Toxin in ihren Kulturen absondern. Die Art des Immunserums, ob rein baktericid oder gleichzeitig baktericid und antitoxisch, hängt davon ab, in welcher Art und Weise die serumliefernden Tiere vorbehandelt werden. Injiziert man den Tieren, z. B. Ziegen, ausschließlich steigende Mengen von lebenden Kulturen, so erhält man ein rein baktericides Serum. Injiziert man dagegen alte abgetötete toxinhaltige Bouillonkulturen, sei es filtriert oder unfiltriert, so erzielt man neben den baktericiden noch antitoxische Substanzen

im Serum. Ein solches Serum neutralisiert dann bei der Mischung mit dem Pyocyaneustoxin dieses letztere und schützt Tiere gegen das Gift. Die Technik der Immunisierung von größeren Tieren Ziegen gegenüber Pyocyaneusgift erfordert eine gewisse Vorsicht. Der B. pyocyaneus und besonders dessen Toxin wirken stark abmagernd auf die Tiere, so dass dieselben leicht marantisch zu Grunde gehen. Die Dosen, mit denen man bei den Giftinjektionen beginnt, richten sich nach der Stärke des Toxins, die man am besten am Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektionen austitriert. Das Pyocyaneustoxin ist niemals annähernd so stark, wie beispielsweise das Diphtherie- oder Tetanustoxin. Es ist schon ein gutes Pyocyaneustoxin, das in der Menge von 0,5 ccm intraperitoneal ein Meerschweinchen akut tötet. Man beginnt bei einer Ziege zwecks Immunisierung etwa mit der Hälfte der Dosis letalis für Meerschweinchen, also ca. 0,2 ccm subkutan, daran schließt sich eine lokale Infiltration und Temperaturerhöhung bis etwas über 39°. Diese Reaktion lässt man ablaufen, verdoppelt die nächste Dose und steigt in dieser Weise an. Man kann Ziegen bis 250 ccm Pyocyaneusgift geben. Die antitoxische Kraft des Serums, die man auf diese Weise erzielt, ist sehr deutlich ausgeprägt. 0,3—0,5 ccm Serum neutralisieren die für das Meerschweinchen 10 fach tödliche Dose Gift. Dem Gesetz der Multipla (s. Kap. Antitoxische Sera) folgt indessen das Pyocyaneusantitoxin nicht. Es ist also nicht möglich, etwa mit der 20 fach größeren Dose Serum nun auch die 20 fach größere Dose Toxins zu neutralisieren. Dies rührt offenbar daher, dass neben dem löslichen echten Pyocyaneustoxin in den Kulturen stets noch sekundäre, aus den Bakterienkörpern ausgelaugte Endotoxine sind, wie wir dies bei Cholera und Typhus finden — (s. Kap. Bakterientoxine). Gegen diese Endotoxine lässt sich indessen der Organismus nicht immunisieren, so dass auch kein Serum gegen dieselben existiert. Aus diesem Grunde lassen sich also nur solche Dosen Pyocyaneustoxin durch das Antitoxin neutralisieren, in denen noch nicht die tödliche Dose Endotoxin neben dem echten Toxin vorhanden ist. Neben dem Antitoxin besitzt nun das Serum einer Ziege, das wir mit Kulturfiltrat oder abgetöteten flüssigen Kulturen von Pyocyaneus immunisieren, stets auch noch spezifisch baktericide Substanzen. Ein solches antitoxisches Serum schützt also Meerschweinchen auch gegen die Infektion mit lebenden Pyocyaneusbazillen. Der Mechanismus bei dieser baktericiden Wirkung des Pyocyaneusserums ist der gleiche wie bei den übrigen baktericiden Seris (s. Kap. Baktericide Sera), wie man sich bei Meerschweinchen durch die Entnahme von Bauchhöhlenexsudat mittelst Kapillaren leicht überzeugen kann. Allerdings geht die Auflösung der Pyocyaneusbazillen im Peritoneum der Meerschweinchen langsamer vor sich als diejenige der Typhusbazillen und besonders der Choleravibrionen unter dem Einflusse ihres Immunserums. Auch in den Fällen, in welchen das Tier infolge des Immunserums am Leben bleibt, kann man noch nach 4 bis 5 Stunden einzelne lebende Pyocyaneusbazillen im Peritoneum nachweisen. Das Pfeiffersche Phänomen verläuft also bei der Pyocyaneusinfektion langsamer als bei den genannten Infektionskrankheiten. Daneben macht sich gewöhnlich eine weit stärkere Leukocytose im Peritoneum geltend als bei Cholera und Typhus.

Immunisiert man das blutliefernde Tier statt mit Pyocyaneustoxin ausschließlich nur mit lebenden Pyocyaneusbazillenleibern, also frisch gewachsenen Agarkulturen, so erhält man im Serum nur spezifisch

baktericide Kräfte gegenüber der Infektion mit lebenden Pyocyaneusbazillen, aber kein Antitoxin gegenüber dem Pyocyaneustoxin. Die Immunisierung mit lebenden Kulturen kann man intravenös oder subkutan vornehmen. Im letzten Falle beginnt man, sofern es sich um eine virulente Pyocyaneuskultur handelt, mit $^1/_{10}$ Normalöse einer 24stündigen Agarkultur, die in Bouillon aufgeschwemmt wird. — Man steigt allmählich an bis zu ca. 16—20 Massenkulturen in Kolleschen Schalen. Auch hier muss die Steigerung sehr vorsichtig vorgenommen, der Ablauf der Reaktion und das Gewicht des Tieres sehr genau kontrolliert werden. Anderenfalls ist man bei der Steigerung sehr leicht unliebsamen Ueberraschungen ausgesetzt, indem die Tiere plötzlich zu Grunde gehen. Das baktericide Serum kann in seinem Wirkungswert sehr hoch getrieben werden. Es ist unschwer, Sera zu erzielen, die in der Menge von 1 mg und weniger ein Meerschweinchen gegen $^1/_2$ oder 1 Oese lebender virulenter Pyocyaneuskultur schützen. Zur Austitrierung des baktericiden Wertes verfährt man derart, dass man mit abgestuften Serumverdünnungen, die man in Bouillon anlegt, je nach der Virulenz der Kultur 1 oder $^1/_2$ Oese lebender 24stündiger Pyocyaneuskultur im Reagenzglas mischt, fein aufschwemmt und nun die Mischung einem Meerschweinchen intraperitoneal giebt. — Mittels Kapillaren überzeugt man sich von dem Eintritt der Auflösung der Pyocyaneusbazillen im Peritonealexsudate.

Gheorgiewski[3] ist der Ansicht, die baktericide Wirkung des Pyocyaneusimmunserums beruhe hauptsächlich darauf, das dasselbe die Leukocyten stimuliert. Nach diesem Autor besteht der Mechanismus der Immunität gegenüber Pyocyaneusinfektion vor allem in der Phagocytose unter dem Einflusse des Immunserums. In vitro zeigt das Pyocyaneusimmunserum nach den Untersuchungen des Verfassers (l. c.) keine größere abtötende Kraft gegenüber Pyocyaneusbazillen wie das betreffende normale Serum. Paul Müller[4] konnte dies bestätigen. Er giebt indessen an, dass entsprechend der Angabe von Emmerich & Löw[5] frisch entnommenes Pyocyaneusimmunserum unter anaëroben Verhältnissen in vitro Pyocyaneusbazillen stärker abtötet als normales Serum.

Neben den Ambozeptoren finden sich im baktericiden Immunserum nach Analogie bei anderen Infektionserregern auch spezifische Agglutinine gegenüber B. pyocyaneus. Auch das normale Serum der meisten Tiere agglutiniert Pyocyaneusbazillen, allerdings nur in einer Verdünnung von höchstens 1 : 20. Mittels Vorbehandlung von Kaninchen mit lebenden Pyocyaneuskulturen ist es ein Leichtes, Sera zu erzielen, die in einer Verdünnung von über 1 : 1000 Pyocyaneusbazillen agglutinieren. Neben der Agglutination zeigt ein solches Serum entsprechend den Verhältnissen bei anderen Bakterienarten auch den Vorgang der Krausschen Präzipitinbildung bei Mischen des Serums mit alten Kulturfiltraten (Verfasser[6]). Es eignet sich deshalb der B. pyocyaneus sehr gut zu Studien über die Theorie und den Mechanismus der Agglutination und Präzipitation. Praktisch-diagnostische Verwendbarkeit haben die Agglutinine in Form der Serodiagnostik bei Pyocyaneusinfektion des Menschen bisher nur wenig gefunden. Escherich[7] hat in 2 Fällen von Pyocyaneusinfektion bei Kindern die agglutinierende Kraft des Serums während der Krankheit geprüft, indessen mit negativem Erfolg. Dagegen geben Achard, Löper & Grénet[8] sowie Eisenberg[9] im ganzen 4 Fälle von Pyocyaneusinfektion beim Menschen an, in denen das intra vitam entnommene Blutserum in einer

Verdünnung von 1 : 100 Pyocyaneusbazillen agglutinierte. EISENBERG berichtet, dass von diesem Serum außer dem B. pyocyaneus auch der B. fluorescens liquefaciens agglutiniert worden sei, so dass es sich um das Mitvorhandensein von Partialagglutininen für diesen Bacillus handeln würde. Die Frage der Zuverlässigkeit und praktischen Verwendbarkeit der Serodiagnostik bei Pyocyaneusinfektionen des Menschen ist also noch sehr wenig bearbeitet und geklärt.

Was die aktive Immunisierung gegen B. pyocyaneus angeht, so gelingt dieselbe bei Tieren sehr leicht. Bei Meerschweinchen und Kaninchen genügt die einmalige Injektion einer reaktionsauslösenden Dosis von Pyocyaneustoxin oder Pyocyaneuskultur, um innerhalb 7 Tagen kritisch den Zustand der Immunität gegenüber der tödlichen Menge lebender Kultur eintreten zu lassen.

Litteratur.

[1] CHARRIN, La maladie pyocyanique, Paris 1899. — [2] A. WASSERMANN, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1896, Bd. 22. — [3] GHEORGIEWSKI, Ann. Pasteur, 1899. — [4] PAUL MÜLLER, Centralbl. f. Bakt., 1900. — [5] EMMERICH & LÖW, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31. — [6] A. WASSERMANN, ebd., 1902. — [7] ESCHERICH, Centralbl. f. Bakt., 1899. — [8] ACHARD, LOEPER & GRÉNET, Compt. r. de la soc. de biol., 1902. — [9] EISENBERG, Centralbl. f. Bakt., Originale, 1903.

XXXV.

Immunität bei Schweineseuche und Schweinepest.

Von

Dr. E. Joest,

Tierarzt, Vorsteher des bakteriolog. Institutes f. Tierseuchen in Kiel.

I. Schweineseuche.

Schweine, welche die Schweineseuche überstanden haben, erweisen sich, wie Beobachtungen in der Praxis gelehrt haben, immun gegen eine erneute natürliche Infektion. Auch ist mehrfach die Erfahrung gemacht worden, dass Ferkel von derart immun gewordenen Müttern weniger empfänglich für Schweineseuche sind. Wie lange die natürlich erworbene Immunität dauert, ist nicht bekannt.

Schon seit längerer Zeit hat man versucht, die Schweineseuche durch Schutzimpfung zu bekämpfen. Die einzelnen Forscher bedienten sich einerseits der aktiven, andererseits der passiven Immunisierung, sowie der Kombination dieser beiden Immunisierungsmethoden.

a) Aktive Immunisierung gegen Schweineseuche.

Die ersten Versuche, kleinere Versuchstiere und Schweine aktiv immun gegen die Bakterien der Schweineseuche zu machen, sind wohl von de Schweinitz und Smith in Amerika angestellt worden.

Bereits im Jahre 1890 und in den folgenden Jahren konnte de Schweinitz über erfolgreiche Immunisierungsversuche berichten. de Schweinitz hatte aus den Kulturen des Swineplague-Erregers eine »Albumose« und ein »Ptomaïn« isoliert und fand, dass die subkutane Injektion kleiner Mengen der ersteren Meerschweinchen und Schweine gegen eine nachfolgende Infektion mit Swineplague-Bakterien, welche die Kontrolltiere rasch tötete, immun machte. de Schweinitz behauptet, dass etwa 50 % der mit der Albumose vorbehandelten Schweine der Infektion Widerstand leisteten. Die Immunisierungsmethode erschien jedoch aus verschiedenen Gründen für die Praxis nicht geeignet.

Smith teilt im Report of the bureau of animal industry für die Jahre 1891—92 mit, dass es ihm gelungen sei, sowohl durch lebende, wie auch durch abgetötete*) Kulturen das so sehr empfängliche Kaninchen gegen die

*) Die Abtötung geschah durch eine Temperatur von 58°.

virulentesten Swineplague-Bakterien immun zu machen. Schweine konnten durch zwei subkutane Injektionen von Swineplague-Bakterien gegen die intravenöse Infektion, welche Kontrollschweine in 24 Stunden tötete, geschützt werden. SMITH lässt es dahingestellt, ob diese Schutzimpfung auch bei natürlicher Infektion brauchbar sei.

Systematische Untersuchungen über die Immunisierung gegen Swineplague-Bakterien haben SMITH & MOORE im Jahre 1894 veröffentlicht. Diese Forscher experimentierten mit Kaninchen und Meerschweinchen und konstatierten, dass besonders bei ersteren ein mehr oder weniger hoher Grad von Immunität gegen die nachfolgende Infektion durch wiederholte Injektionen von abgetöteten Bouillon- und Agarkulturen erzielt werden kann.

Auch SILBERSCHMIDT gelang es Kaninchen mit sterilisierten Kulturen zu immunisieren. Die Immunität dauerte einige Monate. Später haben ferner J. & M. LIGNIÈRES über eine »Vaccination« gegen Schweineseuche und andere Pasteurellosen berichtet.

Umfassende Versuchsreihen von VOGES an kleinen Versuchstieren ergaben ebenfalls einen gewissen Grad von Widerstandsfähigkeit der meist mit abgetöteten Kulturen aktiv immunisierten Tiere gegen die Infektion mit Schweineseuchebakterien. VOGES versuchte indessen zu zeigen, dass diese Widerstandsfähigkeit keine echte Immunität, sondern eine Resistenzerscheinung sei. Zur Bekräftigung seiner Ansicht führte dieser Autor Versuche an, die zeigten, 1. dass in dem Blute der widerstandsfähig gemachten Tiere keine Schutzstoffe nachweisbar waren, 2. dass die erzeugte Widerstandsfähigkeit von nur kurzer Dauer war und 3. dass sich auch durch Vorbehandlung mit anderen Bakterien (Cholera) eine ähnliche Widerstandsfähigkeit gegen die Schweineseucheinfektion erzeugen ließ.

Diese Versuche scheinen allerdings gegen das Vorhandensein einer echten aktiven Immunität zu sprechen. Wenn man dieselben in ihrer Gesamtheit indessen einer kritischen Betrachtung unterwirft, wenn man dabei vor allem das Fehlen nachweisbarer Mengen von Schutzstoffen im Blute der immunisierten Tiere nicht als Beweis für das Nichtvorhandensein aktiver Immunität ansieht, so lassen sich doch Zeichen einer echten Immunität bei den VOGESschen Versuchstieren nachweisen. — Die aktive Immunität kam bei denselben sehr wahrscheinlich deshalb nicht zur vollen Ausbildung, weil das von diesem Forscher bei der Immunisierung meist eingeschlagene Verfahren der subkutanen Einverleibung der Bakterien gerade beim Bacillus suisepticus zu unzuverlässig ist. Es entstehen stets schwere Infiltrate und Abszesse an der Injektionsstelle. Die injizierten Bakterien werden von der Subcutis gar nicht oder nur zum kleinsten Teile resorbiert und vermögen so nicht zu den Stellen im Organismus zu gelangen, an welchen Rezeptoren für sie vorhanden sind, was die unerlässliche Vorbedingung für die Entstehung echter aktiver Immunität und für die Erzeugung von Schutzstoffen ist.

Die weiteren zum Zwecke der Immunserumgewinnung angestellten Versuche haben denn auch gezeigt, dass sich eine künstliche aktive Immunität gegenüber dem Bacillus suisepticus einwandsfrei erzeugen lässt. Für das Vorhandensein einer echten aktiven Immunität bei den entsprechend vorbehandelten Tieren spricht die Thatsache, dass die Widerstandskraft der behandelten Mutter auf die während der Immunisierungsperiode geborenen Jungen übergeht

(Versuch beim Meerschweinchen von Schreiber), sowie vor allem die von Voges bestrittene Möglichkeit der Darstellung eines Immunserums gegen den Bacillus suisepticus. Die Annahme Voges', dass eine echte aktive Immunität bei Schweineseuche sich künstlich nicht erzeugen lasse, ist somit heute als endgiltig widerlegt zu betrachten.

Zu den aktiv immunisierenden Mitteln gegen die Schweineseuche ist auch das 1897 von Perroncito & Bruschettini bekanntgegebene Mittel zu zählen. Perroncito glaubte gefunden zu haben, dass die als Hogcholera, Schweineseuche, Schweinepest u. s. w. bezeichneten Krankheiten der Schweine alle auf ein und denselben Krankheitserreger zurückzuführen seien und stellet unter Zuhilfenahme desselben mit Bruschettini einen Impfstoff her. Nachdem die Art desselben und seine Darstellung zunächst geheimgehalten worden war, hat zwei Jahre später Perroncito gelegentlich des VII. internationalen tierärztlichen Kongresses zu Baden-Baden angegeben, dass es sich bei seinem Impfstoff um maximal virulente Kulturen handele, welche durch ein besonderes, die wirksame Substanz nicht berührendes Verfahren sterilisiert seien. Mit dem Perroncito-Bruschettinischen Impfstoff sind zahlreiche Versuche sowohl an kleinen Laboratoriumstieren, wie auch vor allem an Schweinen angestellt worden. Perroncito selbst berichtet über eine Anzahl von Impfungen an Schweinen. Die geimpften Tiere wurden in infizierte Ställe gebracht; sie blieben gesund, während nichtgeimpfte starben. Des weiteren publizierte derselbe Forscher in einer 1899 erschienenen Arbeit zahlreiche günstig lautende Berichte anderer Sachverständiger. Von anderen Autoren berichteten Casper, Willach, Voges, Schlegel, Malkmus, Ostertag, Fuchs, Ujhelyi, Grósz, Urban und Gerosa & Billitz in ungünstigem Sinne über den Impfstoff. Guten Erfolg mit demselben hatten Allara und Burci. Der Perroncito-Bruschettinische Impfstoff hat sich nicht lange behaupten können; er wurde von der Serumbehandlung der Schweineseuche bald vollkommen verdrängt.

Malkmus vermochte durch subkutane Einverleibung von Schweineseuchebakterien Schweine gegen die nachfolgende intraperitoneale Infektion zu schützen. Ob die Schweine auch gegen die natürliche Infektion mit Schweineseuche geschützt waren, ist nicht erwiesen. Eine praktische Anwendung haben die Versuche von Malkmus nicht gefunden.

Greither versuchte eine aktive Immunisierung von Schweinen durch »Immunproteïdin« der Swineplague-Bakterien. In einem Falle gelang es ihm durch vier Injektionen von Filtrat älterer Bouillonkulturen ein Schwein gegen die 12 Tage nach der letzten Filtratinjektion vorgenommene intraperitoneale Infektion (welche bei einem Kontrollschwein tödlich verlief) zu schützen. Die Versuche sind zu wenig erschöpfend, um daraus sichere Schlüsse ableiten zu können.

b) Passive Immunisierung gegen Schweineseuche.

Die ersten Versuche ein Schutz- und Heilserum gegen die Schweineseuche zu gewinnen wurden in Ungarn und Amerika angestellt. In Ungarn versuchte man besonders Impfungen mit dem Serum erkrankter und durchgeseuchter Schweine; der Erfolg entsprach keineswegs den Erwartungen. Die Konzentration der Schutzstoffe im Blute derartiger Tiere ist zu gering, als dass dasselbe zur passiven Immunisierung anderer Tiere Verwendung finden könnte. Zu diesem Zweck bedarf es einer künstlich hochgetriebenen Immunisierung der serumliefernden Tiere

mit steigenden Mengen der Schweineseuchebakterien oder deren Produkten. Bereits in den Jahren 1893—96 hatten in Amerika DE SCHWEINITZ, sowie SMITH & MOORE, in Frankreich SILBERSCHMIDT derartige Versuche in Angriff genommen.

Zu gleicher Zeit waren auch in Deutschland von VOGES umfassende Immunisierungsversuche mit den Bakterien der hämorrhagischen Septikämie begonnen worden. VOGES gelangte bei seinen Versuchen zu dem überraschenden Resultat, dass sich eine »echte Blutimmunität« gegen die Bakterien der hämorrhagischen Septikämie nicht erzeugen lässt und **dass die Gewinnung spezifisch schützender Sera gegen die Bakterien dieser Gruppe unmöglich ist.** — Durch das Ergebnis der Untersuchungen VOGES', der in scheinbar so erschöpfender Weise die Frage studiert hatte, erlitten die Bestrebungen, die Serumtherapie der Bekämpfung der Schweineseuche nutzbar zu machen, einen schweren Stoß. Glücklicherweise aber hatte VOGES, wie die erfolgreichen serumtherapeutischen Versuche der nächsten Jahre zeigten, nicht recht.

Die wahrscheinliche Ursache der VOGESschen Misserfolge wurde oben bereits angegeben. (Neuerdings hat übrigens VOGES berichtet, dass es ihm nunmehr gelungen sei, ein spezifisch schützendes Serum gegen Schweineseuche zu gewinnen.)

Das Jahr 1899 brachte dann drei Publikationen über die Darstellung eines Schutzserums gegen Schweineseuche, diejenigen von DE SCHWEINITZ, BECK und SCHREIBER.

DE SCHWEINITZ liefert im Report of the bureau of animal industry für das Jahr 1898 die ersten und eingehendsten Mitteilungen über die Darstellung eines Swineplague-Serums. Eine Kuh wurde wiederholt mit Kulturen der Swineplague geimpft und ihr Serum dann an Kaninchen und Meerschweinchen geprüft. Es zeigte sich, dass dasselbe bei beiden Tierarten eine deutliche Schutzwirkung entfaltete. 6 ccm Serum pro Pfund Gewicht genügten, um Meerschweinchen bei gleichzeitiger Infektion mit einer sicher tödlichen Dosis Swineplague zu schützen. Gleichzeitig gelang es DE SCHWEINITZ ein Hogcholeraserum sowie ein gegen Swineplague und Hogcholera zugleich schützendes »double serum« zu gewinnen. Auf diese Sera komme ich weiter unten noch zurück.

BECK berichtet, dass er größere Tiere mit virulenten Schweineseuchekulturen immunisiert und von denselben ein Serum gewonnen habe, welches kleine Versuchstiere schützt.

SCHREIBER giebt in seiner ersten Mitteilung an, dass es ihm gelungen sei »aus dem Blutserum sowohl gegen Schweineseuche, als auch gegen Schweinepest immunisierter Tiere ein Präparat herzustellen, welches die Eigenschaften besitzt, 1. für Schweineseuche und Schweinepest empfängliche Tiere, speziell Schweine, gegen diese beiden Krankheiten zu schützen und 2. die mit jenen Seuchen behafteten Tiere zu heilen.« Es ist dies das später »Septicidin« benannte Präparat.

Im folgenden Jahre berichteten auch NIEBEL, sowie BRAUN & KLETT über die Gewinnung eines Schweineseucheserums.

Die Mehrzahl dieser Autoren giebt nicht weiter an, ob zur Immunisierung der Serumtiere ein Stamm oder mehrere Stämme (siehe unten) von Schweineseuche benutzt wurden. Nur SCHREIBER erwähnt in einer Ende des Jahres 1900 erschienenen Arbeit, dass er zur Gewinnung seines »Septicidin« einen durch Passagen durch ein Pferd

sowie durch Schweine und Meerschweinchen modifizierten und »auf das höchste Maß der Virulenz gebrachten« Bacillus suisepticus, der von ihm als »Bacillus septicaemiae haemorrhagicae« bezeichnet wird, benutze.

Die Erfahrungen, die in der Praxis mit den Seris von Beck und Schreiber gesammelt wurden, sind verschieden. In manchen Fällen haben beide Sera gute Dienste gethan, in anderen versagten sie mehr oder weniger vollständig (Gaertner, Marder, Müller, Ostertag, Wassermann, Höflich u. a.).

Wassermann erklärte diese ungleiche Wirksamkeit der Schweineseuchesera in einer im Jahre 1900 erschienenen Arbeit zuerst durch die Thatsache, »dass die Giftigkeit der einzelnen Stämme von Schweineseuche und -pest ungemein verschieden ist. Immunisieren wir also ein Tier mit einer Kultur von Seuche oder Pest und finden, dass das Serum dieses Tieres gegen unseren Stamm Schweineseuche und -pest schützt, so erleben wir eine Enttäuschung, wenn wir dieses Serum gegen eine aus einem frischen und akuten Herde gezüchtete Kultur anwenden. Die letztere ist viel giftiger und unser Serum schützt nicht mehr.«

Ostertag*) hatte, unabhängig von Wassermann, festgestellt, »dass das Blutserum der mit Schweineseuchekulturen geimpften Pferde, Rinder, Schafe und Ziegen zwar gegen die Infektion mit der zur Immunisierung benützten Kultur prompt schützt, nicht aber durchweg gegen Kulturen anderer Herkunft«. Aus dieser Thatsache schloss Ostertag, »dass es verschiedene, biologisch nicht vollkommen übereinstimmende Schweineseuchebakterienstämme giebt«. Ostfrtag suchte also die Ursache der ungleichen Wirkung des Serums gegenüber verschiedenen Stämmen in der biologischen Verschiedenheit der Schweineseuchebakterien. Zu der gleichen Anschauung gelangte Wassermann bei seinen Versuchen. Dieselbe findet sich eingehend erörtert in den gemeinschaftlichen Arbeiten Wassermanns & Ostertags. In ihrer ersten Arbeit vom Jahre 1902 heißt es:

»Immunisiert man ein Tier gegen Schweineseuche in der üblichen Weise und prüft nun sein Serum, so lässt sich leicht konstatieren, dass dieses Serum in mehr oder minder hohem Grade andere Tiere, z. B. Kaninchen oder Mäuse, gegen die zur Vorbehandlung verwendeten Schweineseuchebakterien schützt. Wählt man zur Prüfung des Serums indessen nicht die zur Gewinnung des Serums benutzten Schweineseuchebakterien, sondern Kulturen, welche aus anderen Herden von Schweineseuche gewonnen wurden, und die mikroskopisch und kulturell völlig gleich mit den ersteren sind, so bemerkt man nun ein von den meisten anderen Immunseris abweichendes Verhalten. Das Serum, welches gegen den einen »Stamm« Schweineseuchebakterien eine deutliche Schutzwirkung entfaltete, zeigt gegen einen anderen nicht die geringste. Legt man sich eine große Reihe von verschiedenen »Schweineseuchestämmen« an, indem man aus den verschiedensten, räumlich getrennten Schweineseucheherden aus den Lungen der gefallenen oder getöteten kranken Tiere die Schweineseuchebazillen in Reinkultur gewinnt, so findet man, dass ein Serum, welches mit Hilfe des Stammes I hergestellt ist, stets gegen Stamm I schützt, weiterhin noch gegen etliche andere Stämme, gegen die übergroße Mehrzahl der übrigen Stämme aber nicht. Der nächste Gedanke zur Erklärung dieser auffallenden Thatsache wäre natürlich der, dass hieran

*) Bericht an d. preußischen Minister f. Landwirtschaft vom 31. Mai 1901.

Virulenzunterschiede der verschiedenen Stämme die Schuld tragen, dass also der zur Immunisierung verwendete Stamm I weniger virulent sei als die Stämme, gegen welche das Serum nicht schützt. Das Experiment zeigt indessen sofort, dass dem nicht so ist. Wenn wir ein Tier mit dem virulentesten Stamme unserer Sammlung immunisierten und nun dessen Serum gegenüber einer größeren Anzahl von anderen Stämmen prüften, deren Virulenz nach der Prüfung an Tieren geringer war, als diejenige des zur Vorbehandlung verwendeten Stammes, so schützte das Serum wiederum nicht gegen die Mehrzahl dieser anderen, wenn auch weniger virulenten Stämme. Also nicht in Virulenzunterschieden, sondern in anderen, weit komplizierteren biologischen Verhältnissen der Bakterien, auf die wir sofort zu sprechen kommen werden, liegt die Ursache dieses Factums.«

Die grundlegenden Versuche Wassermanns & Ostertags sind von Bruck später mit den gleichen Ergebnissen wiederholt worden. Bruck stellte sich durch Behandlung eines Kaninchens mit einer bestimmten Kultur ein monovalentes Schweineseucheserum dar und konstatierte dann bei der Prüfung dieses Serums an Mäusen, »dass dasselbe in relativ hohem Maße gegen den zur Serumgewinnung benutzten Stamm schützt, desgleichen in etwas geringerem Maße gegen einen anderen virulenten Stamm, dass es indessen gegen einen hundertmal weniger virulenten Stamm keine lebensrettende Schutzwirkung, sondern nur eine kurze Verzögerung des Todes bewirkt.« Ein entsprechendes Ergebnis hatte auch die von Bruck sowie Breidert vorgenommene Prüfung der im Handel befindlichen monovalenten Schweineseuchesera (»Septicidin« - Landsberg und Schweineseucheserum - Höchst) gegen verschiedene Schweineseuchestämme. Diese Sera schützten nur gegen einzelne, nicht aber gegen alle Stämme, »ohne jede Uebereinstimmung mit der Virulenz der betreffenden Stämme«. Breidert konstatierte bei der Prüfung des »Septicidin« gegen 10 verschiedene Stämme nur in einem Falle eine schützende Wirkung, gegenüber 8 der willkürlich ausgewählten Stämme aber keinen Schutzwert.

Wassermann & Ostertag gaben bereits in ihrer ersten gemeinschaftlichen Arbeit folgende Erklärung für das eigenartige Verhalten der Schweineseuchebakterien in immunisatorischer Hinsicht:

»Es hat sich gezeigt, dass das Bakterienprotoplasma nicht als eine biologisch einheitliche Masse aufzufassen ist, sondern dass dasselbe sich aus einzelnen Komponenten zusammensetzt. Ehrlich, dessen grundlegenden Arbeiten der letzten Jahre wir die größten Fortschritte in der jüngsten Epoche der Immunitätsforschung danken, hatte diesen Nachweis bereits für die Hämolysine geführt. Diese Komponenten können bei einzelnen Bakterienspecies, wozu auch die Schweineseuchebakterien gehören, für die verschiedenen Stämme in relativ weiten Grenzen schwanken, dass hieraus für die einzelnen Stämme dieser Species biologisch wichtige Differenzen entstehen. Bei dem Immunisieren mit derartigen Bakterien löst jeder Komponent im Organismus durch Bindung an seinen Rezeptor einen ihm entsprechenden Immunkörper (Ambozeptor Ehrlichs) resp. ein ihm entsprechendes Agglutinin aus, so dass also der im Serum infolge der Immunisierung auftretende gesamte Immunkörper resp. das gesamte Agglutinin sich zusammensetzt aus den einzelnen Immunkörpern resp. Agglutininkomponenten (Ehrlichs Partialimmunkörper). Es ist daher leicht zu verstehen, dass bei gewissen Bakterienspecies, bei welchen die einzelnen Komponenten des Protoplasmas in den verschiedenen Stämmen schwanken, beim Immunisieren mit einem Stamme ein Serum entsteht, dessen Immunkörper

wohl auf alle Komponenten dieses Stammes, nicht aber auf die aller anderen Stämme der gleichen Species einpasst. Demzufolge wird ein solches Serum gegen einzelne Stämme einer solchen Bakterienspecies, welche eben eine genügende Anzahl gemeinsamer Komponenten besitzen, schützend wirken, gegen die Mehrzahl der anderen Stämme indessen nicht. Derartig ist in der That, wie wir gesehen haben, das Verhalten des auf die gewöhnliche Weise gewonnenen Schweineseucheserums. Um ein für die Praxis brauchbares Serum gegen Schweineseuche zu gewinnen, blieb also nichts anderes übrig als ein Serum herzustellen, dessen Immunkörper zu möglichst vielen Komponenten der verschiedensten Schweineseuchestämme einpasst. Dies ließ sich praktisch nur in der Art durchführen, dass wir Tiere mit einer möglichst großen Anzahl von Schweineseuchestämmen, von deren biologischer Verschiedenheit wir uns stets vorher mit Hilfe der Immunitätsreaktion überzeugt hatten, immunisierten.«

In einer neueren Arbeit beschäftigen sich Wassermann & Ostertag weiter mit den biologischen Differenzen der Schweineseuchebakterien und werfen die Frage auf, ob man sich den Bau der einzelnen Stämme vollkommen verschieden zu denken habe.

»Dies ist nicht der Fall, vielmehr sprechen unsere, sowie die nachfolgenden Experimente dafür, dass alle Schweineseuchestämme ohne Ausnahme einen Hauptteil des Protoplasmas gemeinschaftlich haben. Wir möchten diesen als dominanten Rezeptor, d. h. als denjenigen bezeichnen, der Träger der Specieseigentümlichkeit der Bakterienart ist. Dies geht daraus hervor, dass bei einem sehr hochwertigen Schweineseucheserum eine gewisse, wenn auch für die Praxis ganz ungenügende Beeinflussung, z. B. kurze Verzögerung des Todes, auch gegenüber den anderen Stämmen zu beobachten ist. Auch durch elektive Absorptionsversuche mittels verschiedener Stämme aus einem polyvalenten Schweineseucheserum werden, wie aus der nachfolgenden Arbeit von Bruck zu ersehen ist, von allen Schweineseuchestämmen gewisse Partialambozeptoren gebunden. Neben diesem dominanten Rezeptor setzt sich nun aber das bei der Immunisierung in Betracht kommende Protoplasma des Bakterienleibes noch aus einer Reihe von Nebenrezeptoren zusammen, die in ihrer Zusammensetzung individuell äußerst schwanken. Diese individuell differenten Nebenrezeptoren sind es, welche es mit sich bringen, dass ein monovalentes Serum gegenüber einer Anzahl anderer Stämme eine praktisch ungenügende Wirkung ausübt.«

Das eigenartige Verhalten des Schweineseucheerregers in immunisatorischer Hinsicht bildet, wie Wassermann & Ostertag hervorheben, kein vereinzeltes Vorkommnis. Was Ehrlich & Morgenroth zuerst bei dem Studium der Hämolysine fanden (nämlich die Zusammensetzung des hämolytischen Ambozeptors aus mehreren Partialambozeptoren und dementsprechend das Vorhandensein einzelner Partialrezeptoren beim Blutkörperchen), ist heute außer für den Schweineseucheerreger für eine ganze Anzahl von Mikroorganismen und die zugehörigen Sera erwiesen. Es soll hier nur auf die Coligruppe hingedeutet werden, deren Mitglieder das erwähnte Verhalten in ausgeprägtem Maße zeigen (Versuche von Jensen, Wassermann, Joest).

Wenn man auf Grund der Wassermann-Ostertagschen Darlegungen den Bau und die Wirkungsweise der mit einem Bakterienstamme dargestellten monovalenten und der mit vielen verschiedenen Stämmen derselben Bakterienspecies dargestellten polyvalenten Sera vergleicht, so ergiebt sich in der Hauptsache folgendes: »Das polyvalente Serum

setzt sich aus einer weit größeren Anzahl verschiedener Partialteile, entsprechend den verschiedenen, obengenannten, individuell schwankenden Nebenrezeptoren, zusammen, als das monovalente Serum. WASSERMANN & OSTERTAG schlagen deshalb vor, derartige polyvalente Sera »multipartiale« zu nennen. Durch diese Bezeichnung würden diese Sera besser von anderen »polyvalenten Seris unterschieden werden können, die unter Zuhilfenahme von Bakterien derselben Gruppe, aus klinisch verschiedenen Krankheitsfällen oder von verschiedenen Tierarten herstammend, dargestellt werden, wie das DENYS-VAN DE VELDEsche Streptokokkenserum und das polyvalente Serum gegen die Pasteurellosen von LIGNIÈRES & SPITZ.

Ueber das letztere ist hier folgendes zu bemerken: Etwa gleichzeitig mit dem Erscheinen der ersten gemeinschaftlichen Arbeit von WASSERMANN & OSTERTAG berichteten auch LIGNIÈRES & SPITZ über ein »sérum polyvalent préventif et curatif contre les Pasteurelloses«. — Der Begriff der Pasteurellose deckt sich im allgemeinen mit dem der hämorrhagischen Septikämie. In Frankreich spricht man so von einer Pasteurellose des Geflügels (= Geflügelcholera), von einer Pasteurellose der Schweine (= Schweineseuche) u. s. w. — LIGNIÈRES & SPITZ brauchen das Wort »polyvalent« in anderem Sinne als WASSERMANN & OSTERTAG. Sie bezeichnen als »monovalent« ein Serum, welches gegen eine Pasteurellose (i. e. die Pasteurellose einer Tierspecies) wirkt, als »polyvalent« ein Serum, »applicable au traitement préventif et curatif de toutes les pasteurelloses«. Von einem verschiedenen Verhalten der Bakterien ein und derselben Pasteurellaart in immunisatorischer Beziehung, also von der Notwendigkeit, gegen ein und dieselbe Pasteurellose (z. B. die Schweinepasteurellose) ein polyvalentes Serum darzustellen, ist in der Mitteilung von LIGNIÈRES & SPITZ keine Rede. Die Entdeckung WASSERMANNS & OSTERTAGS wird also von derjenigen LIGNIÈRES & SPITZ' nicht berührt.

Wenn wir die Wirkung eines monovalenten und des multipartialen Schweineseucheserums einer vergleichenden Betrachtung unterziehen, so gelangen wir nach WASSERMANN & OSTERTAG zu folgendem Ergebnis:

»Es wird bei der Immunisierung mit nur einem Stamm ein Serum entstehen, das bezüglich seiner wenigen Partialambozeptoren sehr hoch ist, das aber in Bezug auf die Zahl der verschiedenen Partialambozeptoren sehr wenig breit ist. Umgekehrt werden wir bei der Immunisierung mit mehreren Stämmen ein Serum erhalten, das jeden einzelnen Partialambozeptor weniger konzentriert, welches aber dafür weit mehr differente Partialambozeptoren enthält. — Wenn wir uns dies körperlich vorzustellen versuchen und als Vergleichsobjekt dafür etwa ein altrömisches Fascesbündel nehmen, das einen Stab darstellt, der sich aus der Summe einzelner Stäbe zusammensetzt, so repräsentiert das monovalente Serum einen hohen Stab, der sich aus wenigen einzelnen Stäben komponiert, das multipartiale umgekehrt einen kürzeren, aber bedeutend dickeren, da er weit mehr einzelne Stäbe enthält. Damit stimmt die Wirkung eines monovalenten und multipartialen Serums, die wir beim experimentellen Vergleiche der beiden nachweisen können, vollkommen überein, wie die nachfolgenden Arbeiten zeigen. — Ein monovalentes Serum wirkt, wenn es zufälliger Weise einen Stamm trifft, auf den seine Partialambozeptoren vollkommen einpassen, bereits in geringeren Mengen als ein multipartiales. Dafür aber giebt es eine große Anzahl Stämme, für die es nur den dem dominanten Rezeptor entsprechenden dominanten Ambozeptor zur Verfügung

hat, währenddem die individuell schwankendem Nebenrezeptoren in ihm nicht genügend vertreten sind. Auf einen solchen Stamm wird alsdann ein hohes monovalentes Serum nur eine gewisse, aber keine für die Praxis ausreichende Wirkung ausüben, wie gleichfalls die nachfolgenden Versuche zeigen. Dagegen wird das multipartiale Serum den einzelnen Stamm erst in einer etwas höheren Konzentration beeinflussen. Dafür aber hat es den Vorteil, dass, sofern es genügend multipartial ist, kaum ein Stamm vorkommen wird, bei dem es nicht infolge seines großen Gehaltes an den verschiedensten Nebenambozeptoren schützende Wirkung ausübt.«

Für die Richtigkeit dieser theoretischen Betrachtungen spricht das auf einen Ueberschuss an Ambozeptoren zurückzuführende Phänomen der Neisser-Wechsbergschen Komplementablenkung, welches nach Wassermann & Ostertag sowie Bruck bei Versuchen an Mäusen beim multipartialen Serum bei geringeren Dosen auftritt als beim monovalenten Serum.

War der Beweis der Richtigkeit des Prinzips der Polyvalenz für das Schweineseucheserum durch die Tierversuche Wassermanns & Ostertags und ihrer Schüler auch vollgiltig erbracht, so war doch noch experimentell zu zeigen, dass das multipartiale Serum aus einer Mehrheit von verschiedenen Partialambozeptoren besteht. Dass dies in der That der Fall ist, vermochte Bruck in schönster Weise durch elektive Absorption der Partialambozeptoren für einen Stamm zu demonstrieren. Wurde das polyvalente Schweineseucheserum (ohne Karbolzusatz) mit einem Stamme im Reagenzglase abgesättigt, so hatte es im nachfolgenden Tierversuch seine Schutzkraft gegenüber diesem Stamme eingebüßt, während die Schutzwirkung gegenüber einem anderen Stamme erhalten war.

Das praktische Ergebnis dieser jahrelangen, mühevollen Untersuchungen war die Darstellung des »polyvalenten Schweineseucheserums nach Prof. Dr. Wassermann und Prof. Dr. Ostertag«, welches im Jahre 1902 zuerst zur Ausgabe gelangte. Bei der Gewinnung dieses Serums wird so verfahren, dass Pferde mit einer großen Zahl verschiedener Schweineseuchestämme immunisiert werden. Dabei werden aber nicht ein und demselben Pferde sämtliche Stämme injiziert, sondern es werden die einzelnen Pferde mit bestimmten Gruppen von Stämmen behandelt, und dann wird ihr Serum gemischt. Dieses geschieht einerseits mit Rücksicht auf die individuellen Schwankungen im Rezeptorenapparat der einzelnen Tiere, andererseits mit Rücksicht auf die Erfahrung, dass die Ambozeptorenproduktion durch die Zufuhr einer zu großen Menge von verschiedenen Bakterienrezeptoren ungünstig beeinflusst wird. Durch diese Art der Herstellung wird ein Serum erzielt, welches sowohl den dominanten Ambozeptor als auch Partialambozeptoren in möglichst hoher Konzentration enthält.

Das so hergestellte »polyvalente Schweineseucheserum« hat bei der Anwendung in der Praxis sehr befriedigende Erfolge aufzuweisen. Ein eingehender Bericht Wassermanns & Ostertags, den diese Forscher über die Ergebnisse der Impfungen im Jahre 1903 erstatteten, legt Zeugnis hierfür ab. Der Bericht bezieht sich auf Impfungen bei insgesamt 11699 Schweinen in 253 Beständen.

»In 89 Beständen ist die Impfung bei 3681 Ferkeln und 798 älteren Schweinen erst erfolgt, nachdem im hygienischen Institut festgestellt worden war, dass das Serum gegen den Kulturstamm des verseuchten Bestandes

schützt. In 129 Beständen geschah die Impfung bei 4263 Ferkeln und 1440 älteren Schweinen ohne eine vorherige Prüfung. Die Erfolge waren in beiden Fällen nahezu übereinstimmend. Von den 3681 Ferkeln und 798 älteren Schweinen der zuerst genannten 89 Bestände sind 315 Ferkel (= 8,4 %) und 3 ältere Schweine (= 0,4 %) gefallen, 22 Ferkel (= 0,6 %) und 6 ältere Schweine (= 0,8 %) notgeschlachtet worden, 234 Ferkel (= 6,3 %) und 22 ältere Schweine (= 2,8 %) verkümmert und endlich 3110 Ferkel (= 84,7 %) und 767 ältere Schweine (= 96 %) gesund geblieben oder, soweit es sich um die Impfung erkrankter Tiere handelte, genesen. Von den 4263 Ferkeln und 1440 älteren Schweinen der 129 Bestände, in welchen das Serum ohne vorherige Prüfung angewandt wurde, sind 318 Ferkel (= 7,46 %) und 8 ältere Schweine (= 0,6 %) gefallen, 25 Ferkel (= 0,6 %) und 36 ältere Schweine (= 2,5 %) notgeschlachtet worden, 142 Ferkel (= 3,34 %) und 6 ältere Schweine (= 0,5 %) verkümmert, 3778 Ferkel (= 88,6 %) und 1390 ältere Schweine (= 96,4 %) dagegen gesund geblieben oder genesen.«

Da die Verluste vor der Impfung in den meisten Beständen nicht mit Sicherheit ermittelt werden konnten, so fehlte natürlich die Basis für eine genaue rechnerische Feststellung des Erfolges für die einzelnen Bestände. »In denjenigen Beständen aber, in welchen die Verlustziffern vor Vornahme der Impfung angegeben wurden, war der Erfolg der Impfung durchweg ein überraschend günstiger.«

Was die Beurteilung der vorstehenden Zahlen anbelangt, so weisen Wassermann & Ostertag darauf hin, dass der Erfolg der Impfungen in Wirklichkeit sich noch günstiger gestalte, da ja auch unter normalen Bedingungen von den neugeborenen Ferkeln keine 100 % aufgezogen werden könnten. Außerdem sei in vielen Fällen die Sektion bei gestorbenen Impflingen nicht ausgeführt worden, so dass nicht festgestellt werden konnte ob diese Tiere an Schweineseuche oder an einer anderen Krankheit zu Grunde gegangen waren.

Raebiger berichtet über 2227 Ferkelimpfungen mit dem Wassermann-Ostertagschen Serum. Von den Impflingen blieben gesund 90,5 %, es verendeten 5,5 %, Kümmerer blieben 2,4 %.

In den Bermbachschen Veröffentlichungen für das Jahr 1902 berichten eine Anzahl beamteter Tierärzte teils in günstigem, teils in ungünstigem Sinne über das polyvalente Schweineseucheserum.

Joest versuchte das polyvalente Serum in Verbindung mit allgemein hygienischen Maßnahmen bei einem Ausbruch von Schweineseuche und Schweinepest in einem großen Schweinebestande in Ungarn mit vorzüglichem Erfolg. Hier wurde die Schutzwirkung des Serums gegen den betreffenden Schweineseuchestamm im Laboratoriumsversuch kontrolliert und als vorhanden ermittelt. Auf diesen Fall von Schweineseuche und Schweinepest werde ich weiter unten noch zurückkommen.

Aus den Ergebnissen der außerordentlich sorgfältigen, schönen Untersuchungen Wassermanns & Ostertags, und den seitherigen praktischen Erfolgen ergiebt sich, dass mit der Einführung eines polyvalenten Serums die Serumbekämpfung der Schweineseuche nunmehr in die richtigen Wege geleitet ist.

Schreiber, dessen mit einem Schweineseuchestamm dargestelltes Serum vorstehend bereits erwähnt wurde, behauptete Anfang des Jahres 1902 ebenfalls ein polyvalentes (d. h. mit einer »großen Anzahl« von Schweineseuche- u. s. w. Stämmen gewonnenes) Serum herzustellen. — Gleichzeitig giebt Schreiber an, dass sein Serum eine Mischung der zu einander passenden

Sera verschiedener immunisierter Tiere sei. Ein solches Serum besitzt nach Schreiber den Vorzug, dass »die im Organismus vorhandenen, äußerst zahlreichen, verschiedenartigen Komplemente zur Aktivierung des Serums in Aktion treten können«. — In einem auf der Naturforscherversammlung in Karlsbad, September 1902, gehaltenen Vortrage erklärt jedoch Schreiber eine Polyvalenz des Schweineseucheserums für unnötig und führt Versuche an aktiv immunisierten Meerschweinchen an, welche beweisen sollen, dass die Schweineseuchebakterien nicht nach Stämmen verschieden sind. Diese Versuche (vergl. Fußnote auf folgender Seite) wurden neuerdings von Krautstrunk wiederholt, wobei dieser Autor indessen zu dem entgegengesetzten Ergebnis gelangte. Die Versuche Schreibers können somit nicht gegen das Vorhandensein von Stammesverschiedenheiten bei den Schweineseuchebakterien und gegen die Notwendigkeit der Polyvalenz des Schweineseucheserums ins Feld geführt werden. — Schubert behauptet in einer vor kurzem erschienenen Mitteilung, dass die Stammesverschiedenheiten »erstens nur Mäusen gegenüber und nur bei passiver Immunisierung zur Geltung kommen, und zweitens, dass sie so inkonstant sind, dass sie durch einige Male wiederholtes Verimpfen an Mäusen leicht zum Verschwinden gebracht werden können«. Der erste Teil dieser Behauptung wird durch die vorstehend erwähnten Versuche Krautstrunks entkräftet, für den zweiten Teil hat Schubert keinerlei Beweis erbracht.

c) Kombination von aktiver und passiver Immunisierung.

Hierher müssen zunächst die Versuche gerechnet werden, Immunität mittels Blut oder Organsäften kranker oder an Schweineseuche gestorbener Tiere zu erzeugen, insofern man annimmt, dass das Blut derartiger Tiere Schutzstoffe enthält (was indessen nur in äußerst geringem Maße der Fall sein dürfte). Jedenfalls sind aber meist Schweineseuchebakterien in demselben vorhanden, die vielleicht eine aktive Immunität herbeiführen könnten. Derartige Versuche sind besonders in Ungarn angestellt worden (vgl. Ujhelyi, Biró). Auch Smith & Moore versuchten mit sterilisiertem Blute von infizierten Kaninchen, die im letzten Stadium der Erkrankung getötet worden waren, andere Kaninchen und Meerschweinchen zu immunisieren. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die bei den mit diesem Blute behandelten Tieren mehrfach beobachtete Widerstandsfähigkeit gegen die nachfolgende Infektion lediglich eine durch das Blut und die in ihm enthaltenen abgetöteten Bakterien ausgelöste Resistenzerscheinung war. — Eine praktische Bedeutung haben diese Versuche nicht erlangt.

Schreiber hatte anfangs zwei Serumpräparate dargestellt, ein »Heilserum« und ein »Schutzserum«. Während ersteres reines Immunserum war, enthielt letzteres, wie sein Darsteller später mitteilte, noch »schwache Seuchenkulturen«, »und zwar in dem Verhältnis, dass gleiche Mengen Serum auch gleiche Mengen Kulturen parallelisierten«. Dieses »Schutzserum«*) erwies sich jedoch in der Praxis aus verschiedenen

*) Das »Schutzserum« löst, wie Schreiber angiebt, bei seuchekranken Schweinen eine Reaktion aus, die im Versagen des Futters und »einer plötzlichen Temperatursteigerung von einem Grad und darüber« besteht. Diese Reaktion, die auch bei nur geringgradig erkrankten Tieren auftreten soll, ist wohl auf den Gehalt des »Schutzserums« an Schweineseuchebakterien zurückzuführen. Da diese Reaktion bei erkrankten Tieren nicht immer ungefährlich sein dürfte, so kann das »Schutzserum« als Diagnosticum nicht empfohlen werden. Im übrigen hat neuerdings Höflich durch Versuche in der Praxis gezeigt, dass das »Septicidin« keine Bedeutung als Diagnosticum besitzt.

Gründen als unbrauchbar zur Erzielung eines länger dauernden Impfschutzes, weshalb SCHREIBER seine Herstellung wieder aufgab und eine Schutzimpfung analog der LORENZschen Rotlaufschutzimpfung, d. h. Injektion von Serum und einige Tage darauf von Schweineseuchekultur versuchte. Durch letztere wurde die Erreichung einer längere Zeit andauernden aktiven Immunität bezweckt. Die gleichzeitige Verabreichung von Serum und Kultur (Simultanmethode), wie sie bei der Rotlaufschutzimpfung geschehen kann, empfiehlt sich nach SCHREIBER bei der Schweineseuche nicht, weil sich in infizierten Beständen schwer feststellen lässt, welche Tiere bereits erkrankt sind und welche nicht. Bei ersteren bringt aber die Kulturinjektion die Krankheit oft zum Ausbruch.

Ueber die Erfolge dieser kombinierten Impfung lauten die Berichte aus der Praxis sehr verschieden. — Es besteht hier wieder dieselbe Schwierigkeit wie bei der einfachen Serumimpfung. Ebensowenig wie ein mittels eines Schweineseuchestammes gewonnenes Serum den meisten anderen Schweineseuchestämmen gegenüber schützt, ebensowenig vermag auch eine beliebige Schweineseuchekultur in jedem Falle aktive Immunität gegenüber dem gerade vorliegenden Schweineseucheerreger auszulösen*). Ja es wird sogar der Fall eintreten können, dass die Kultur, bei Unwirksamkeit des Serums in dem betreffenden Falle, anstatt aktive Immunität auszulösen, die Tiere krankmacht. (Ein solcher Fall ist neuerdings von HÖFLICH thatsächlich beobachtet worden). **Für die Schweineseuche ist somit vorläufig eine ähnliche Schutzimpfung wie beim Rotlauf nicht durchführbar.**

WASSERMANN & OSTERTAG haben deshalb von der künstlichen aktiven Immunisierung Abstand genommen. Das Verfahren dieser Forscher bezweckt in der Hauptsache eine fortlaufende Impfung aller neugeborenen Ferkel in infizierten Beständen mit Serum, wobei die aktive Immunisierung der Tiere durch die natürliche Aufnahme des Ansteckungsstoffes erfolgt. Dass eine aktive Immunität bei diesem Verfahren eintritt, geht aus der Thatsache hervor, dass in der Mehrzahl der Fälle, über welche WASSERMANN & OSTERTAG berichten, ein dauernder Schutz der geimpften Tiere erzielt wurde. Eine Impfung bereits offensichtlich erkrankter Tiere soll nicht erfolgen, da dieselben selten völlig genesen. Es empfiehlt sich eine baldige Abschlachtung dieser Tiere. Der Erfolg der Impfung ist am größten, wenn dieselbe geschieht, bevor eine Infektion der Tiere stattgefunden hat. Aus diesem Grunde sind in den infizierten Beständen die neugeborenen Ferkel in den ersten Lebenstagen mit dem Serum zu impfen.

II. Schweinepest.

Es ist nicht mit Sicherheit erwiesen, dass das Ueberstehen der natürlichen Schweinepesterkrankung eine längere Immunität gegenüber einer erneuten Infektion mit dem Bacillus suipestifer verleiht.

*) Aus Versuchen von SCHREIBER, die dieser Autor im Jahre 1902 publizierte, schien allerdings hervorzugehen, dass man mit einer beliebigen Schweineseuchekultur gegen die verschiedensten Kulturen anderer Herkunft Tiere aktiv immunisieren kann. KRAUTSTRUNK, der auf Veranlassung von OSTERTAG die SCHREIBERschen Versuche mit 15 verschiedenen Schweineseuchestämmen wiederholte, zeigte jedoch einwandsfrei, dass mit einem Stamme immunisierte Meerschweinchen der nachfolgenden Infektion mit einem anderen Stamme regelmäßig ebenso prompt erliegen, wie die Kontrolltiere. Also auch bei der aktiven Immunisierung treten die Stammesverschiedenheiten der Schweineseuchebakterien klar und deutlich hervor.

a) Aktive Immunisierung gegen Schweinepest.

Subkutane Inokulation lebender, vollvirulenter Schweinepestbakterien. Nachdem durch Versuche festgestellt worden war, dass die Einverleibung kleiner Dosen des Virus selten eine krankmachende Wirkung auf Schweine ausübt, versuchten Salmon & Smith eine Immunisierung auf diesem Wege. Es zeigte sich jedoch, dass die Schweine nach der Impfung ebenso empfänglich gegen die Schweinepest waren wie vorher. Diese Art der Immunisierung würde praktisch auch deshalb nicht durchführbar gewesen sein, weil an der Impfstelle sich Abszesse und Verkäsungen bildeten, welche häufig aufbrachen und Schweinepestbakterien in virulenter Form nach außen entleerten. Endlich kam es auch vor, dass Schweine direkt infolge der Inokulation an Schweinepest erkrankten.

Intravenöse Inokulation von lebenden, virulenten Schweinepestbakterien wurde von Smith versucht. Derselbe injizierte kleine Kulturmengen in mehreren Dosen intravenös und konstatierte, dass die so behandelten Schweine gegenüber der intravenösen Injektion tödlicher Dosen von Schweinpestvirus eine gewisse Widerstandsfähigkeit erlangt hatten. Eine Prüfung der Immunität durch Fütterungsinfektion fand nicht statt. Die intravenöse Inokulation hatte den Nachteil, dass ein großer Teil der behandelten Tiere kümmerte und geschwürige Veränderungen an den Extremitäten zeigte.

Fütterung lebender Schweinepestbakterien. Nachdem die Fütterungsversuche mit Schweinepestbakterien gezeigt hatten, dass die Verabreichung kleiner Kulturmengen keine krankmachende Wirkung bei Schweinen besitzt, versuchten Salmon & Smith Schweine auf diese Art und Weise zu immunisieren, indem sie voraussetzten, dass die Fütterung kleiner Kulturmengen eine milde Form der Krankheit erzeuge, durch deren Ueberstehen das betreffende Tier vor einer nachfolgenden Infektion geschützt sei. Es zeigte sich jedoch, dass die Schweine nach der Fütterung der natürlichen Infektion gegenüber ebenso empfänglich waren wie vorher.

Subkutane Inokulation von abgetöteten Schweinepestbakterien ist, wie Salmon & Smith konstatierten, nicht imstande Schweinen gegenüber der natürlichen Infektion mit Schweinepest den geringsten Schutz zu verleihen.

Von Detmers wurde die Impfung mit abgeschwächtem Hogcholeravirus eingeführt: Eine aus dem Herzblut des Schweines gewonnene Kultur wurde durch längere Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden in ihrer Virulenz so weit abgeschwächt, dass sie Schweine nicht mehr krank machte, und diente dann als Impfmaterial. War die Abschwächung zu weit vorgeschritten, so wurde eine Kaninchenpassage eingeschaltet. Die Virulenz des Impfmaterials war so stark, dass 0,4 ccm desselben ein Kaninchen bei subkutaner Infektion in 6 Tagen töteten. Bei der Schutzimpfung der Schweine wurden den Tieren, je nach ihrem Alter, mehrere Kubikcentimeter der Impfkultur subkutan am Ohr injiziert. Die Impfung verursachte lediglich eine leichte Störung des Appetits am 6. oder 7. Tage. Die geimpften Tiere erwiesen sich angeblich immun. Die Detmerssche Schutzimpfung wurde in der Praxis in größerem Umfange, und zwar, wie Detmers berichtet, mit gutem Erfolge durchgeführt. — Von anderen Seiten wurden indessen günstige Erfahrungen mit abgeschwächten Kulturen nicht gemacht. Bei der Un-

wirksamkeit der Schutzimpfung mit virulenten Kulturen war dieses Ergebnis vorauszusehen. Weitere Mitteilungen über die DEMMLERsche Impfmethode habe ich in der Litteratur nicht gefunden.

DE SCHWEINITZ versuchte eine Immunisierung mit Stoffwechselprodukten des Schweinepesterregers. Es gelang ihm zunächst, aus Kulturen des Hogcholerabacillus zwei albuminoïde Substanzen zu isolieren, welche, Versuchstieren einverleibt, einige der charakteristischen Symptome der Hogcholeraerkrankung erzeugten und diese Tiere gegen subkutane Infektion mit dem Bacillus suipestifer immun machten. Schweine, welche mit diesen Stoffwechselprodukten und den Zellsubstanzen des Schweinepesterregers geimpft worden waren, wurden 10 Tage nach der Impfung intravenös mit virulenten Schweinepestbakterien infiziert, welche die ebenso infizierten Kontrolltiere zu töten imstande waren. Das Resultat dieses Versuches war, dass etwa 50% der vorbehandelten Schweine am Leben blieben. Dieselben zeigten jedoch »disagreeable local lesions«. Da diese Immunisierungsmethode sich nicht als geeignet für die Praxis erwies, so versuchte DE SCHWEINITZ mit den von ihm entdeckten, oben bereits erwähnten Enzymen des Hogcholerabacillus zu immunisieren. Die Injektion von weniger als 0,01 g dieser Enzyme hatte keine krankmachende Wirkung bei Versuchstieren. 0,05 g genügten in mehreren Fällen, um Meerschweinchen zu töten. Eine einmalige Injektion von 0,04 g der Enzyme war imstande, Meerschweinchen immun gegen eine Infektion mit dem Bacillus suipestifer zu machen, welche Kontrolltiere in 10 Tagen tötete.

Anhangsweise ist hier noch zu bemerken, dass das Serum schweinepestkranker Schweine, wie DE SCHWEINITZ und OSTERTAG fanden, agglutinierend auf die Schweinepestbakterien wirkt. (Ueber die Grenze der spezifischen Wirkung eines derartigen Serums habe ich Angaben in der Litteratur nicht gefunden). Hierher gehören wahrscheinlich auch Versuche von ERCOLANI über Agglutination bei »Pneumoenteritis«.

b) Passive Immunisierung gegen Schweinepest.

Die ersten Versuche, gegen die Schweinepest ein Immunserum zu gewinnen, wurden von DE SCHWEINITZ angestellt. Derselbe arbeitete zunächst mit Meerschweinchen, die er mit den Stoffwechselprodukten und den Zellbestandteilen des Bacillus suipestifer immunisierte. Hatten diese Tiere eine so hohe Immunität erlangt, dass sie die Infektion mit einer tödlichen Dosis lebender Schweinepestbakterien ertrugen, so wurde ihr Blutserum zu Immunisierungsversuchen an anderen Meerschweinchen benutzt. Die Resultate dieser Versuche waren so befriedigend, dass DE SCHWEINITZ die Serumversuche in größerem Maßstabe fortsetzte. Er behandelte Kühe mehrere Monate mit virulenten Hogcholerakulturen und fand, dass das Serum dieser Tiere nicht nur eine Schutz-, sondern auch eine Heilwirkung gegen die Hochcholerainfektion beim Meerschweinchen entfaltete. Auch mit dem Serum eines Schweines, welches längere Zeit mit dem Bacterium coli commune (!) vorbehandelt worden war und welches dann mit dem Bacillus suipestifer inokuliert wurde, will DE SCHWEINITZ Meerschweinchen gegen die Schweinepestinfektion geschützt haben. Wenn auch der Erfolg dieser Versuche, besonders aber derjenige der letztangeführten, zum Teil auf eine einfache Resistenzwirkung des Serums zurückgeführt werden muss, so scheint es DE

Schweinitz doch gelungen zu sein, ein spezifisches Serum gegen Schweinepest zu gewinnen; denn der Versuch, ein (ebenfalls von de Schweinitz dargestelltes) Schweineseucheserum gegen die Schweinepestinfektion beim Meerschweinchen zu benutzen, misslang. Es zeigte sich vielmehr, dass Schweineseucheserum nur gegen die Schweinseucheinfektion und dass Schweinepestserum nur gegen die Schweinepestinfektion wirkte. Bei den weiteren Versuchen, ein Hogcholeraserum zu gewinnen, benutzte de Schweinitz Rinder, Pferde, Maultiere, Esel u. s. w. Die Tiere erhielten Injektionen der filtrierten, sterilen oder lebenden Kulturen der Schweinpestbakterien oder »the solutions of their products, including cell contents, extracts and secretions«. Die Injektionen wurden subkutan, intravenös oder intraabdominal gemacht oder verschiedene Methoden der Einverleibung wurden kombiniert.

Aus den vorstehend genau wiedergegebenen Angaben de Schweinitz' lässt sich nicht entnehmen, wie eigentlich bei der Immunisierung der serumliefernden Tiere verfahren wurde. Ueber die praktischen Erfolge des de Schweinitzschen Serums ist seit der Publikation vom Jahre 1899 nichts Weiteres bekannt geworden. Von den weiteren Angaben dieses Forschers ist noch die Beobachtung zu erwähnen, dass mit dem Fortschreiten der Behandlung der serumliefernden Tiere die Agglutinationskraft ihres Serums rapide zunahm.

Dass sich durch Immunisierung größerer Tiere ein Schweinepestserum mit stark agglutinierenden Eigenschaften gewinnen lässt, konnten Ostertag und Joest bestätigen. Wie aus einer Angabe des letzteren hervorgeht, ist ein solch stark agglutinierendes Serum indessen im Tierversuch meist wirkungslos.

In Deutschland sind die Versuche, ein spezifisch schützendes Serum gegen die Schweinepest zu gewinnen, lange Zeit gescheitert. Schreiber giebt zwar an, dass das von ihm dargestellte Serum »Septicidin« auch gegen Schweinepest schützt; den Beweis für die spezifische Wirkung seines Serums gegen Schweinepest hat Schreiber bisher nicht erbracht. Außerdem ist von Ostertag*) und Breidert, sowie von mir selbst festgestellt worden, dass das Schreibersche »Septicidin« bei Mäusen nicht gegen Schweinepest schützte. — Aus allen diesen Versuchen ergiebt sich, dass die Gewinnung eines spezifisch schützenden Serums gegen Schweinepest eine bei weitem schwerere Aufgabe ist als die Darstellung eines solchen Serums gegen Schweineseuche. Die Ursache dieser Schwierigkeiten ist möglicherweise darin begründet, dass die Zellen des Organismus bei der Immunisierung mit Schweinepest schwerer freie Rezeptoren an das Blut abgeben als bei anderen Immunisierungen. — Erst Ostertag**) ist es neuerdings gelungen, die Schwierigkeiten zu überwinden und ein spezifisches Schweinepestserum darzustellen.

Was die Versuche von Preisz mit dem Serum schweinepestkranker oder von Schweinepest genesener Schweine anbelangt, so findet sich weiter unten dargelegt, warum das Ergebnis dieser Versuche nicht im Sinne einer spezifischen Wirkung des Serums gegen die Schweinepest gedeutet werden kann.

---

*) Bericht an den Minister für Landwirtschaft vom 31. Mai 1901.
**) Mündliche Mitteilung.

III. Immunisatorische Beziehungen zwischen Schweineseuche und Schweinepest.

Es muss hier zunächst die Frage berührt werden, **ob der Bacillus suisepticus und der Bacillus suipestifer in immunisatorischer Hinsicht Beziehungen zu einander besitzen,** also ob der Bacillus suisepticus auf natürlichem oder künstlichem Wege Immunität gegenüber dem Bacillus suipestifer zu verleihen imstande ist und umgekehrt. Diese Frage ist a priori natürlich zu verneinen, denn wir wissen, dass die echte Immunität etwas durchaus Spezifisches ist.

Trotzdem hat SCHREIBER mehrfach zu behaupten gewagt, dass Beziehungen in immunisatorischer Hinsicht zwischen den beiden Bakterien bestünden. Bereits in seiner ersten Arbeit hat SCHREIBER behauptet und später wiederholt: »dass Schweine, welche die Schweinepest überstanden haben, gar nicht oder nur ganz kurze Zeit gegen die Seuche immun sind, während umgekehrt Tiere, die die Schweineseuche überstanden haben, eine dauernde Immunität gegenüber der Schweinepest besitzen«. Ein von SCHREIBER zum Beweise dieser Behauptung angestellter Versuch zeigt lediglich, dass eine voraufgegangene Pestinfektion nicht gegen eine nachfolgende Seucheinfektion schützt, weiter aber nichts.

Neuerdings hat auch PRETTNER Versuche veröffentlicht, welche beweisen sollen, »dass das Serum von Tieren, welche mit dem Bacillus suisepticus immunisiert wurden, auch gegen den Bacillus suipestifer, und umgekehrt, schützt«. PRETTNER arbeitete mit Serum von immunisierten Hunden und stellte fest, dass das Serum eines mit dem Bacillus suisepticus behandelten Tieres in der Menge von 0,01 g bei subkutaner und intraperitonealer Einverleibung Mäuse gegen eine meist 24 Stunden später vorgenommene Infektion mit dem Bacillus suipestifer schützt. Ebenso schützte das Serum eines mit dem Bacillus suipestifer behandelten Hundes bei der gleichen Versuchsanordnung gegen den Bacillus suisepticus. Kontrollversuche mit Serum von normalen, nicht immunisierten Hunden fehlen. Hätte PRETTNER solche gemacht, so würde er wahrscheinlich zu einem anderen Ergebnis gelangt sein. Bei der von PRETTNER gewählten Versuchsanordnung, bei welcher zwischen Seruminjektion und Infektion ein Zeitraum von 24 Stunden (in einem Falle 3 Stunden) liegt, zeigen nämlich die Sera von normalen (nicht vorbehandelten) Tieren eine mehr oder weniger deutliche Schutzwirkung gegenüber verschiedenen Infektionserregern. Diese Erscheinung ist den Bakteriologen seit den Untersuchungen PFEIFFERS & ISSAEFFS über Choleraimmunität als »Resistenzwirkung« längst bekannt. VOGES stellte fest, dass normales Meerschweinchenserum, anderen Meerschweinchen subkutan injiziert, diese gegen die 50fach tödliche Dosis intraperitoneal injizierter Schweineseuchebakterien schützt. Eine ähnliche schützende Wirkung gegenüber dem Schweineseuchebacillus zeigte auch normales Kaninchenserum, gleichgiltig ob Serum und Kultur subkutan oder intraperitoneal verabreicht wurden, wenn vermieden wurde Serum und Kultur gleichzeitig einzuspritzen. Der Zeitraum zwischen Serum- und Kulturinjektion bei den VOGESschen Versuchen betrug 24 Stunden. KITT & MAYR machten bei ihren Versuchen die Beobachtung, dass »gewöhnliches Hundeserum eine retardierende, temporär immunisierende Wirkung besitzt, wenn die Kulturinjektion (Geflügelcholera? Ref.) am Tage nach der Serumeinverleibung vorgenommen wurde«. Die gleiche Erfahrung machte ich selbst bei Versuchen mit normalem Hundeserum gegenüber der Schweinepestinfektion an Mäusen. (Hier lagen Serum- und Kulturinjektion 3 bis 16 Stunden auseinander.) Normales Pferdeserum schützte in einer meiner Versuchsreihen

in der Menge von 0,1, 0,05 und 0,01 ccm, subkutan appliziert, glatt gegen $^{1}/_{10000}$ Oese einer 3 Stunden später verabreichten, hochvirulenten Schweineseuchekultur, welche in der gleichen Dosis die Kontrollmaus tötete. Allerdings verlaufen nicht alle Reihen so regelmäßig*).

Diese Resistenzwirkungen normaler Sera dürfen nicht mit echter Immunität verwechselt werden. Die Resistenzwirkungen sind nichts Spezifisches; sie sind dem normalen Serum aller Tierarten eigen und offenbaren sich wahllos verschiedenen Infektionserregern gegenüber. Dagegen ist die echte Immunität streng spezifisch; ein mit einer bestimmten Bakterienart gewonnenes Immunserum wirkt schützend und agglutinierend nur gegenüber dieser Art, nicht aber gegenüber anderen Bakterien. Diese Spezifizität der Wirkung der Immunsera ist ein biologisches Gesetz; sie ist so streng, dass gerade sie als bestes und sicherstes Mittel zur Differenzierung und Bestimmung einander sehr ähnlich erscheinender Infektionserreger verwertet wird. Prettner widerspricht sich deshalb selbst, wenn er auf der einen Seite die Verschiedenheit des Bacillus suisepticus und suipestifer anerkennt, auf der andern Seite aber behauptet mit dem einen ein gegen den anderen immunisierendes Serum darstellen zu können. Die Resistenzwirkungen lassen sich fast ganz ausschalten, wenn man die »Mischungsmethode« anwendet, d. h. wenn man Serum und Kultur nicht zeitlich getrennt, sondern gleichzeitig, gemischt**) einspritzt.

Die von Prettner ebenfalls festgestellte Thatsache, »dass die vorangehende Immunisation mit dem Bacillus suipestifer ermöglicht, mit dem vollvirulenten Bacillus suisepticus die Immunisation fortzusetzen«, ist ebenso als nichtspezifische Resistenzerscheinung aufzufassen; denn wir wissen ja, dass oft die Einführung von lebenden oder abgetöteten Bakterien einer Art eine gewisse nichtspezifische Schutzwirkung gegenüber der nachfolgenden Infektion mit Bakterien einer anderen Art besitzt.

Nach alledem kann von immunisatorischen Beziehungen spezifischer Art zwischen dem Bacillus suisepticus und dem Bacillus suipestifer keine Rede sein; es braucht nur noch hinzugefügt zu werden, dass die Versuche von de Schweinitz nicht den geringsten Zweifel darüber aufkommen lassen, dass Tiere, welche die Schweineseuche überstanden haben, keine Immunität gegen Schweinepest besitzen.

Preisz versuchte das Serum eines schweine**pest**kranken Schweines gegen die Mischinfektion zu verwerten und stellte folgenden Versuch an:

30 gesunde, 3—4 Monate alte Ferkel erhielten 10 ccm des Serums subkutan. »Diese 30 Ferkel wurden mit anderen aus derselben Herde stammenden 30 Ferkeln gleichen Alters und gleicher Rasse in einen Stall gebracht; am folgenden Tage wurden im selben Stalle einige sehr kranke Schweine unter-

*) Die Resistenzwirkungen unterliegen nach Voges individuellen Schwankungen. Sie treten am deutlichsten hervor, wenn man ein Serum nicht an der gleichen Tierspecies, sondern an einer fremden Tierspecies prüft. — Im übrigen ist, wie ich bemerken möchte, noch nicht genügend untersucht worden, ob die Resistenzwirkungen des Serums eines Tieres durch eine nicht spezifische Behandlung des letzteren erhöht werden können, also ob z. B. die Behandlung eines Tieres mit beliebigen Bakterien die Resistenzwirkungen seines Serums im allgemeinen zu steigern imstande ist.

**) Die Mischung darf erst im Momente der Injektion vorgenommen werden.

gebracht aus einer Herde, wo teils pneumonische, teils intestinale Läsionen vorher konstatiert wurden.« — Von den geimpften Tieren erkrankten 18, von den nichtgeimpften sämtliche. Von den geimpften gingen ein 9, von den nichtgeimpften sämtliche. »Anatomisch verlief diese experimentelle Seuche ganz so, wie die oben geschilderte von 150 Schweinen; es war nämlich anfangs ausgebreitete Pneumonie und geringere Darmläsion, später aber ausgebreitete Darmläsion vorhanden, zumeist mit Pneumonie verbunden«.

Es hatte also hier »das Serum eines evident an Pest leidenden Schweines die Impflinge vor einer Krankheit geschützt, die sich im Bilde der infektiösen Pneumonie, also der Schweineseptikämie, manifestierte und wo auch das Bakterium dieser letzteren stets nachweisbar gewesen«. — Preisz erklärte sich diese auffallende Thatsache mit der seinen Anschauungen über das wechselseitige Verhältnis von Schweineseuche und Schweinepest entsprechenden Annahme, »dass das Serum die Impflinge gegen Pest, d. h. vor Läsionen des Darmes schützte, und dass infolgedessen die sekundäre Ansteckung mit dem Septikämiebacillus ausblieb«. Preisz erblickt ferner in diesem Impfversuch eine Bestätigung seiner oben näher erörterten Anschauungen über das Verhältnis von Schweineseuche und Schweinepest zu einander und zieht folgenden Schluss: »Hiermit ist auch ein praktisch äußerst wichtiger Wink gegeben, indem wir Aussicht haben, dass ein Schutz gegen Schweinepest zugleich Schutz gegen Septikämie gewähren wird.« Der Erfolg dieses Versuches schien eine überraschende Perspektive auf die Bekämpfung der Mischinfektion von Schweineseuche und Schweinepest durch ein außerordentlich einfaches Immunisierungsverfahren zu eröffnen.

Es muss hier zunächst die Frage erörtert werden, ob es sich bei dem Preiszschen Versuch um eine wirkliche Immunisierung handelte oder ob der Erfolg der Serumimpfung sich auf andere Art und Weise erklären lässt. — Den exakten Nachweis, dass das Serum des schweinepestkranken Schweines spezifisch schützende Eigenschaften gegenüber dem Bacillus suipestifer besass, hat Preisz nicht erbracht. Er hat auch nicht experimentell zu ermitteln versucht, ob das Serum gegen den Bacillus suisepticus schützte. Diese letztere Frage musste aber bei einem exakten Versuch entschieden werden und das um so mehr, als im Darme des Serumschweines Schweineseuchebakterien nachgewiesen wurden. Der Nachweis der spezifischen Schutzwirkung des Serums konnte aber nur durch eine genaue Titrierung desselben im Tierversuch mit Hilfe der Serumkulturmischungsmethode geführt werden. — Nachdem Ostertag gezeigt hat, dass das Serum der an Schweinepest erkrankt gewesenen Schweine »zu Immunisierungszwecken ungeeignet ist«, ist nicht anzunehmen, dass das Serum im Falle von Preisz spezifisch schützende Eigenschaften gegenüber dem Bacillus suipestifer besass. Es muss vielmehr als sehr wahrscheinlich gelten, dass hier der Erfolg der Impfung auf einer einfachen Resistenzwirkung des Schweineserums beruhte. Dass das Serum normaler Tiere beim Schweine eine solche Wirkung hat, hat später Karliński nachgewiesen. Nach der Feststellung, dass die Wirkung des Serums im Falle von Preisz lediglich eine nicht spezifische Resistenzerscheinung war, kann dieser Versuch aber auch nicht mehr als eine Bestätigung der Preiszschen Anschauungen über die wechselseitigen Beziehungen von Schweineseuche und Schweinepest gelten.

de Schweinitz war der erste, der im Jahre 1899 über Versuche berichtete, die dahin zielten, ein gleichzeitig gegen Schweineseuche und Schweinepest wirksames »mixed serum« herzustellen. Die experimentellen Untersuchungen dieses Forschers hatten gezeigt, dass das Serum mit Schweinepest vorbehandelter Tiere nur gegen Schweinepest und dass das Serum mit Schweineseuche vorbehandelter Tiere nur gegen diese Krankheit schützt. de Schweinitz versuchte nun durch Injektion sowohl von Schweineseuche- als auch von Schweinepestkulturen bei ein und demselben Tier ein gegen beide Krankheiten wirksames Serum zu erzielen. Die Prüfung des so präparierten Serums ergab, dass der Versuch gelungen war. Es zeigte sich jedoch, dass das Serum gegen Seuche wirksamer war als gegen Pest. Die Erfolge in der Praxis mit diesem »mixed serum« sollen sehr gut gewesen sein, denn, wie de Sghweinitz angiebt, reduzierte das Serum die Mortalität in verseuchten Schweinebeständen um etwa 67 %. Die Bedenken, die gegen die spezifische Wirkung des Serums gegen die Schweinepest geltend gemacht werden können, sind weiter oben bereits erörtert worden.

Des weiteren hat Schreiber in demselben Jahre behauptet, ein gleichzeitig gegen Schweineseuche und Schweinepest schützendes Serum zu besitzen. Den Nachweis, dass sein Serum spezifische Eigenschaften auch gegen Schweinepest besitzt, hat Schreiber, wie schon oben betont, in seinen Arbeiten nicht erbracht.

Wenn auch die Frage der Bekämpfung der Mischinfektion von Schweineseuche und Schweinepest im Sinne einer spezifischen, gegen beide Krankheiten gerichteten Serumtherapie noch nicht als praktisch völlig gelöst zu betrachten ist, so kann die letztere in gewissen Fällen von Mischepidemieen doch von Nutzen sein. Es sind dies die Fälle, welche durch einen hochvirulenten Seucheerreger, aber durch einen minder virulenten Pesterreger verursacht werden. Hier ist, wie ich im III. Bande dieses Handbuches des näheren dargelegt habe, die Schweineseuche das Primäre. Sie ermöglicht erst dem Schweinepesterreger dadurch das Eindringen, dass sie den Organismus seiner Widerstandskraft beraubt. Gleichzeitig pflegen in solchen Fällen infolge der hohen Virulenz des Bacillus suisepticus die Verluste an Pleuropneumonie sehr hoch zu sein. In solchen Fällen kann ein wirksames Schweineseucheserum auch als Mittel zur Bekämpfung der Mischinfektion herangezogen werden. Es wird die Tiere, die noch nicht von der Seuche ergriffen sind, vor der Infektion mit dem Bacillus suisepticus bewahren bezw. die Tiere nur leicht an Seuche erkranken lassen; es wird aber auf der anderen Seite auch durch die so bewirkte Ausschaltung des resistenzvernichtenden Momentes indirekt verhüten können, dass die Tiere der Schweinepestinfektion anheimfallen.

Dass ein wirksames Schweineseucheserum in geeigneten Fällen von Mischepidemieen thatsächlich von praktischem Wert ist, hat Joest gezeigt. Durch Anwendung des Wassermann-Ostertagschen polyvalenten Schweineseucheserums in Verbindung mit entsprechenden Maßregeln allgemein hygienischer Art (häufige Desinfektion, strenge Separierung der Gesunden und Kranken) gelang es demselben, eine akute Epizootie von Seuche und Pest in einem großen Schweinebestande zum Stillstand und zum Erlöschen zu bringen. Auch Wassermann & Ostertag geben an, dass ihr Serum bei Mischinfektionen mit schwerer Schweinepest wirkungslos ist, dass sich das Serum bei Schweineseuche mit leichter

Schweinepest dagegen bewährt hat, wenn außer der Impfung folgende Maßnahmen durchgeführt wurden:

»1. Regelmäßige, alle 14 Tage zu wiederholende Desinfektion der Stallungen und Stallgeräte mit Kalkmilch, nachdem eine gründliche Reinigung und Scheuerung mit 2proz. heißer Sodalösung stattgefunden hat: Sperrung des alten Wühlplatzes, der nach Aushebung einer 20 cm dicken Schicht durch reichliches Bestreuen mit Kalk zu desinfizieren ist: Anlegung eines desinfizierbaren Auslaufplatzes.

2. Tötung der trotz der Impfung kränkelnden, namentlich mit Durchfall behafteten Tiere.«

Auf vorstehend angegebene Weise lassen sich vielleicht auch die Erfolge erklären, die DE SCHWEINITZ mit seinem »mixed serum« bei der Mischinfektion von Schweineseuche und Schweinepest hatte. Auch die Fälle von Mischinfektion, in welchen das SCHREIBERsche Serum sich wirksam zeigte, fordern die gleiche Erklärung.

Litteratur.

Die Litteratur bis zum Jahre 1902 ist bei dem Kapitel »Schweineseuche und Schweinepest« im III. Bande angegeben.

BERMBACH, Veröffentlichungen a. d. Jahres-Veterinär-Berichten der beamteten Tierärzte Preußens f. d. Jahr 1902. 3. Jahrg., Berlin 1904.

BREIDERT, Versuche mit Septicidin Landsberg gegen Schweineseuche. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 47.

BRUCK, C., Experimentelle Beiträge zur Immunität gegenüber Schweineseuche. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 47.

ERCOLANI, E., La siero-diagnosi nella pneumo-enterite e nell mal rosso dei suini. Giorn. d. R. Soc. ed Accad. Veter. ital. Anno 51. Torino 1902.

HÖFLICH, C., Einiges über Septicidinimpfungen. Woch. f. Tierheilk., 1902.

KRAUTSTRUNK, Zur Frage der Gleichheit oder Verschiedenheit der Schweineseuchestämme. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 47.

PRETTNER, M., Ueber Serumgewinnung gegen Schweineseuche und Schweinepest. Centralbl. f. Bakt., I. Abt. (Originale), 1904, Bd. 36.

RAEBIGER, H., Jahresbericht des bakteriol. Instituts d. Landwirtschaftskammer f. d. Prov. Sachsen für 1902. Ref. Berl. tierärztl. Woch., 1903.

SCHUBERT, Das bakteriol. Institut der Serumgesellschaft zu Landsberg a. d. W. und die Herstellung und Prüfung der Landsberger Sera. Deutsche tierärztl. Woch., 12. Jahrg., 1904.

TRÄGER, Beobachtungen und Erfahrungen über Rotlauf, Schweineseuche und Schweinepest sowie deren Bekämpfung. Berl. tierärztl. Woch., 1903.

WASSERMANN, Weitere Mitteilungen über Bekämpfung der Schweineseuche. Mitt. d. Vereinigung deutscher Schweinezüchter, 1903. — Ders., Bekämpfung der Schweineseuche durch das nach dem Verfahren Wassermann-Ostertag hergestellte polyvalente Schweineserum. Ebd. — Ders., Die Ergebnisse der Impfung mit polyvalentem Schweineseucheserum und die Bekämpfung der Schweinepest. Ebd., 1904.

WASSERMANN, A. & R. OSTERTAG, Bisherige Ergebnisse der Bekämpfung der Schweineseuche mit Hilfe des polyvalenten Serums. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1903, Bd. 15. — Dies., Ueber polyvalente (multipartiale) Sera mit besonderer Berücksichtigung d. Immunität gegenüber d. Erregern d. Schweineseuche. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 47.

XXXVI.

Immunität beim Rotlauf der Schweine.

Von

Professor Dr. Hugo Preisz

in Budapest.

Noch bevor der Erreger des Rotlaufes in Reinkultur bekannt geworden, ja bevor man ihn noch mikroskopisch erkannte, stellten PASTEUR und THUILLIER bereits Versuche an zu seiner Abschwächung behufs Erreichung praktisch verwendbarer Impfstoffe gegen diese Krankheit.

PASTEUR fand, dass das Rotlaufvirus durch Kaninchenpassage für Schweine abgeschwächt wird. Wie oft das Virus den Kaninchenkörper zu passieren hat, um die gewünschte Abschwächung zu erlangen, wird genauer nicht angegeben. PASTEUR bereitete auf diese Art einen schwächeren ersten, und durch Taubenpassage einen kräftigeren zweiten Impfstoff, die beide in einer Zwischenzeit von 12 Tagen den Impflingen eingespritzt werden.

Die ersten Versuche mit den PASTEURschen Vaccins wurden 1882 in dem vom Rotlauf schwer heimgesuchten Departement Vaucluse unternommen; der Erfolg soll ein sehr befriedigender gewesen sein, denn in den Versuchsherden fielen keine geimpften Schweine; in manchen Herden blieben nur die geimpften Schweine am Leben.

Die PASTEURsche Schutzimpfung gegen den Rotlauf fand in den verschiedenen Ländern, wo man Schweinezucht betreibt, eine sehr ungleichmäßige Verbreitung; auch die Berichte, die über die Impfresultate aus verschiedenen Gegenden verlauten, sind nicht übereinstimmend.

Eigentümlicher Weise erfreute sich diese Schutzimpfung gerade in Frankreich keiner solchen Beachtung, wie man mit Recht erwarten konnte, und eben in jenen Gegenden dieses Landes nicht, die durch den Rotlauf die größten Verluste erleiden, wie LECLAINCHE[1] meint deshalb nicht, weil in jenen Departements die Schweinezucht in Händen armer Kleinbesitzer ist, welche die Impfkosten scheuend sich stets der angenehmen Täuschung hingeben, ihre Schweine werden von der Seuche verschont bleiben.

Laut einer Zusammenstellung von 432 Berichten wurden in Frankreich von 1886 bis 1897 118229 Schweine mit folgendem Resultate geimpft:

Nach der I. Impfung fielen:	768	Stück,
» » II. » »	256	»
später fielen:	968	»
Summe:	1992	Stück (= 1,68 %).

Es wurde also der Verlust durch die Impfung von 20 % (denn diese Zahl erreichte die Mortalität in den Zeiten vor der Impfung) auf 1,68 % herabgeführt.

In Deutschland erfreut sich die PASTEURsche Schutzimpfung keiner besonderen Verbreitung; die Versuche ergaben zum Teil bedeutende Impfverluste, ferner wurde ängstlich hervorgehoben, dass durch den Impfstoff die Seuche verbreitet und auch dahin eingepflanzt werde, wo sie gar nicht herrschte. Es mangelt aber nicht an Berichten, wonach man mit der PASTEURschen Methode auch in Deutschland gute, und sehr gute Erfolge hatte; hiermit stimmt die Thatsache, dass mit Ausnahme der letzteren Jahre, wo die Serumimpfung vielfach in Gebrauch trat, die in Deutschland verbrauchte Menge PASTEURschen Vaccins stetig und bedeutend anwuchs.

In Ungarn fand die PASTEURsche Schutzimpfung gegen Rotlauf allgemeine Verbreitung, und die erzielten Resultate sind ohne Zweifel günstig zu nennen. Man begann mit den Impfungen bereits im Jahre 1887.

Von 1889—1894 wurden in Ungarn 1085686 Schweine gegen Rotlauf geimpft,

nach der I. Impfung fielen:	1555 Stück	(= 0,14 %)
» » II. » »	710 »	(= 0,07 %)
im Laufe des Jahres	5951 »	(= 0,54 %)
Summe:	8216 Stück	(= 0,75 %)

Im Jahre 1895, weniger in den nachfolgenden Jahren, gestaltete sich die Sterblichkeit etwas höher, da das Auftreten der Schweinepest und Schweineseuche vielseits Irrtümer in der Diagnose verursachte. Im Jahre 1898 wurden in Ungarn nach PASTEUR geimpft 187846 Schweine; der Verlust nach den Impfungen und innerhalb des Jahres betrug 0,1 %.

Aehnliche günstige Erfolge werden aus Russland (Kursk) gemeldet.

Nimmt man an, dass die Laboratoires Pasteur (als Filialen des Pariser Institut Pasteur) in allen Ländern gleiche Vaccins verabreichen (und diese Annahme ist um so berechtigter, da diese Laboratoires den Impfstoff nicht selbst bereiten, sondern nur den aus Paris erhaltenen Urstoff, die »Semence« weiterzüchten): so müssen wir die abweichenden Impfergebnisse der verschiedenen Länder in der verschiedenen Empfänglichkeit der verschiedenen Rassen und darin suchen, dass oft Schweine verschiedenen Alters geimpft werden. Der mehr oder weniger bösartige Charakter der Seuche kann hier unberücksichtigt bleiben, da der PASTEURsche Impfstoff nicht ungenügender Schutzleistung, sondern der durch ihn verursachten bedeutenden Impfverluste wegen getadelt wird. Auf diesen letzteren Umstand deutete bereits PASTEUR zu Anfang seiner Versuche hin, indem er sich dahin äußerte, dass die Schutzimpfung gegen Rotlauf in Frankreich auf Schwierigkeiten stößt infolge der gegen Rotlauf sehr verschieden empfänglichen Vielheit der Schweinerassen.

Kurz gefasst kann das Urteil über die PASTEURsche Rotlaufimpfung folgendermaßen lauten:

Es ist erwiesen, dass PASTEURS Impfstoff Schweine gegen Rotlauf immun macht, er kann aber auch unter Umständen erhebliche Impfverluste verursachen. Da die Empfänglichkeit feinerer Rassen gegen das Rotlaufvirus und somit auch gegen das abgeschwächte Virus der Vaccins um vieles größer ist, als die der unedlen, derben Rassen, so wird vom Gebrauche der PASTEURschen Vaccins bei widerstands-

fähigen Rassen ein viel besserer Erfolg zu erwarten sein, als bei feinen Rassen. Zu diesem Schlusse kommen auch Voges und Schütz auf Grund ihrer eingehenden Studien über die verschiedenen Impfmethoden. Als Beweis hierfür können die günstigen Impfresultate in Ungarn betrachtet werden, wo mit wenigen Ausnahmen unveredelte, resistente Schweinerassen gezüchtet werden, während sich die in Deutschland gesammelten, minder guten, oder, besser gesagt, ungleichen Erfolge, wahrscheinlich aus der Verschiedenheit und höheren Empfänglichkeit der in Deutschland gezüchteten Rassen erklären.

Auch der Charakter der Seuche könnte, besonders bei edleren Rassen, für oder gegen die Anwendung der Pasteurschen Vaccins in Betracht gezogen werden, denn es ist offenbar, dass man gerne einen kleinen Impfverlust hinnimmt, wenn man sich durch die Impfung gegen einen bedeutenden Verlust schützen kann. Leider aber ist dieser Faktor kein unveränderlicher und deshalb kaum berechenbar.

Will man die möglichst besten Impfresultate erreichen, so impfe man die Tiere etwa zwischen ihrem 2.—4. Lebensmonate, nicht nur deshalb, weil sie in diesem Alter weniger empfänglich sind, sondern auch einfach aus dem Grunde, weil Ferkel dieses Alters einen geringeren Wert besitzen und somit der Verlust eines gleichen Prozentsatzes sich bedeutend geringer gestaltet. Erfahrungsgemäß sind die Impferfolge bei Schweinen über 5 Monate schon weniger günstig.

Die Impfung mit Pasteurs Vaccin verursacht eine allgemeine fieberhafte Infektion, die tagelang dauert. Während derselben entwickelt sich der Immunitätszustand, oder, besser gesagt, der Immunkörper im geimpften Organismus. Voges & Schütz fanden nach Verimpfung des ersten Vaccins das Blut der Schweine überschwemmt von Bazillen; zuerst erschienen die Stäbchen im Blute im zweiten, zuletzt am 9. Tage nach der Impfung. Solche dem Blute entnommene Rotlaufkeime töteten Mäuse in 4 Tagen. Schon nach Ueberstehen der ersten Impfung erwies sich das Blutserum eines Schweines für Tauben schutzkräftig; nach der zweiten Impfung schützte 0,1 ccm Serum Tauben gegen eine tödliche Kulturmenge. Zwei nach Pasteur geimpfte Schweine überstanden eine für die Kontrolltiere in 3—4 Tagen tödliche Infektion ohne Schaden.

In Deutschland wurde unter dem Namen Porcosan von der Fabrik Friedrichsfeld zu Mannheim ein Geheimmittel hergestellt und gegen Rotlauf anempfohlen. Dieses Mittel wurde von verschiedener Seite näher geprüft; dabei stellte es sich heraus, dass seine Beschaffenheit eine recht ungleichmäßige gewesen. Nach Aufrecht[2] ist das Porcosan eine gelblichbraune, sirupähnliche Flüssigkeit von süßlichsalzigem Geschmack, und enthält außer Pepton auch Kochsalz mit wenig Fett; Rotlaufstäbchen seien darin nicht enthalten, 0,2—0,5 g schadet weißen Mäusen unter die Haut gespritzt nicht. Dagegen fand Deupser[3] 0,5 ccm Porcosan für weiße Mäuse tödlich, zweifellos seines Glyceringehaltes wegen; auch gelang es diesem Forscher nicht, Mäuse, Tauben und Kaninchen mit Porcosan gegen eine 18—19 Tage später vorgenommene Rotlaufinfektion zu schützen; für Mäuse bestätigt Johne diesen Befund.

Während Deupser im Porcosan verschiedene Spaltpilze nachwies, fand Johne[4] dieses Mittel steril. Voges[5] aber stellte fest, dass im Porcosan lebende, virulente Rotlaufstäbchen enthalten sind und nimmt an, dass ihr Nachweis anderen Forschern deshalb nicht gelang, weil das in der Flüssigkeit enthaltene Glycerin die Rotlaufbazillen in ihrer

Lebenskraft stetig abschwächt; dass dabei auch die Virulenz der Bazillen abnimmt, und folglich die Wirksamkeit des Porcosans sehr verschieden und veränderlich sein muss, erhellt aus den Arbeiten von Voges & Schütz, die fanden, dass von zwei Proben dieses Mittels die eine Mäuse tötete, die andere aber nicht, und dass erstere nach einer Aufbewahrung von etwa 2½ Monaten ihre Virulenz gänzlich eingebüßt hatte. Dieselben Forscher behandelten zwei Schweine mit Porcosan, um den Immunisierungswert des Mittels zu prüfen, und fanden, dass zwei Wochen nach der Porcosanimpfung diesen Schweinen entnommenes Blutserum Mäuse und Tauben auch in starken Dosen nicht zu schützen vermochte; die beiden Schweine selbst aber fielen einer Probeinfektion mit virulentem Rotlaufstoff ebensoschnell zum Opfer, wie unbehandelte Schweine.

Das Immunisierungsprinzip des Porcosans wäre somit gleich jenem des Pasteurschen Vaccins, nämlich es sollte durch das mehr oder minder abgeschwächte Virus eine aktive Immunität erzeugt werden; als Vorzug wurde gerühmt, dass das Porcosan nur eine einzige Impfung nötig mache.

Wäre auch das Porcosan ein möglichst gleichmäßig abgeschwächtes Virus, so müssten ihm alle Mängel einer einmaligen Impfung anhaften, die darin bestehen, dass entweder bei geringer Impfgefahr auch der Impfschutz zu gering bleibt, oder dass umgekehrt der Impfschutz sich zwar höher gestaltet, aber mit ihm auch die Impfverluste sich steigern; denn ein höherer Grad von aktiver Immunität lässt sich nur stufenweise erreichen. Mit diesen berechtigten Bedenken, sowie den kurz berührten Angaben über ungleichmäßige Beschaffenheit und Unwirksamkeit des Porcosans stimmen auch die Erfahrungen der tierärztlichen Praxis so ziemlich überein, indem nicht wenige Tierärzte über zahlreiche Erkrankungen und Verluste nach Impfung mit Porcosan berichten. Die seiner Zeit von der preußischen Deputation für das Veterinärwesen ausgesprochene Warnung vor dem Gebrauche des Porcosans kann folglich nur als begründet bezeichnet werden.

Außer den bisher besprochenen Methoden der aktiven Immunisierung bedient man sich derzeit auch der passiven Immunisierung, die darin besteht, dass die zu schützenden Schweine mit Blutserum solcher Tiere behandelt werden, welchen man vorher eine möglichst hochgradige aktive Immunität beigebracht hatte.

Als Emmerich & di Mattei[6] über die Vernichtung der Milzbrandbazillen berichteten (1887), meldeten sie zugleich, dass in rotlaufimmunen Kaninchen Rotlaufstäbchen bereits nach wenigen Stunden getötet sind, und schlossen hieraus, dass diese Erscheinung auf der Ausscheidung eines für die Bazillen giftigen Alkaloïdes aus den Zellen beruht. In ihren weiteren Versuchen teilten (1888) Emmerich & di Mattei[7] mit, dass das kreisende Blut gegen Rotlauf immunisierter Kaninchen die in dasselbe gelangenden Rotlaufstäbchen in wenigen Minuten tötet, dass aber dem Körper entnommenes Blut diese Wirkung nicht besitzt; auch fanden sie jetzt, dass im immunisierten Kaninchenleib die eingeführten Rotlaufbazillen bereits binnen 15—25 Minuten vernichtet werden, wahrscheinlich durch ein von den Zellen ausgeschiedenes antibakterielles Gift. Später (1890) erfahren wir durch die Arbeiten von Emmerich & Mastbaum[8], dass die Gewebssäfte von Kaninchen, die zuerst intravenös, dann wiederholt subkutan mit Kulturen der Rotlaufstäbchen behandelt wurden, immunisierende Eigenschaften besitzen.

Nach diesen Vorarbeiten und dem Bekanntwerden der immunisieren-

den Wirkung des Blutserums mit Toxin immunisierter Tiere, war LORENZ bestrebt, auch gegen den Rotlauf ein immunisierendes Serum zu gewinnen, mit der Absicht, hierdurch die allerdings weniger harmlosen aktiven Immunisierungsmethoden entbehrlich zu machen und die in Deutschland — wie es scheint — allzusehr befürchtete Verschleppung des Virus durch die Vaccins auszuschließen.

Während der Immunisierungsversuche, die er zu diesem Zwecke anstellte, machte LORENZ die Erfahrung, dass es nicht genügt, ein Tier (Kaninchen, Schwein) einfach gegen Rotlauf immun zu machen, um ein wirksames Serum zu erhalten, sondern das für sich schon immunisierte Tier muss noch mit virulenten Bazillen geimpft werden. Auch bei solchen Tieren kann die Wirksamkeit des Serums nach wenigen Wochen verlorengehen, obgleich die Tiere selbst immun bleiben. Am reichlichsten seien die Schutzstoffe im Blute vorhanden, wenn den Tieren noch 2—4 Tage vor der Blutentnahme Bazillen eingespritzt werden. Nach LORENZ[9] wird die Schutzkraft des Blutes durch Eintrocknung zum Teil, durch Aufkochen aber gänzlich vernichtet. Der wirksame Stoff lässt sich aus dem Serum durch Alkohol oder durch Ammonsulfat niederschlagen, und bleibt auch in Berührung mit Glycerin wirksam.

Die passive Immunität, die durch solches Serum einem Kaninchen beigebracht werden kann, schwindet aber zum größten Teil sehr bald.

LORENZ' Vorgang zur Immunisierung von Kaninchen war folgender: 1 ccm Immunserum, nach 2 Tagen 0,3 ccm Rotlaufkultur, nach weiteren 12—14 Tagen abermals 0,3 ccm Kultur, stets unter die Haut gespritzt; nach 10 Tagen verträgt ein solches Kaninchen die Einspritzung von Kultur ins Blut, und sein Serum wird schutzkräftig. Mit solchem Kaninchenserum und mittels wiederholter intravenöser und subkutaner Kulturinjektionen (à 10 ccm) immunisierte LORENZ anfangs Schweine, und gewann aus diesen Immunserum.

Die allzu kurze Dauer einer solchen, durch Immunserum erreichbaren passiven Immunität musste LORENZ bald dazu bewegen, die Anwendung des Serums mit der Impfung von Virus zu kombinieren, und hiermit musste auch die Hoffnung, das Verfahren ganz gefahrlos zu gestalten, aufgegeben werden.

Den Schutzwert seines Serums bestimmte LORENZ an grauen Mäusen, (da weiße sich nicht so gleichmäßig verhalten sollen), mit einer bei indirektem Sonnenlicht in Bouillon ohne Pepton gewachsener Kultur, deren Virulenz ziemlich konstant befunden wurde. Gleich nach der Kulturmenge von 0,01 ccm wurde das zu prüfende Serum unter die Rückenhaut gespritzt; schützte 0,01 ccm Serum die Maus vor dem Tode, so genügt davon 1 ccm auf 10 kg Körpergewicht, um Schweine für eine nachfolgende Kulturinjektion genügend zu immunisieren und vorzubereiten. Die Kulturimpfung erfolgt 5—7 Tage nach der Serumverabreichung in Dosen von 0,25—1,0 ccm. Ist das Serum nicht kräftig genug gewesen, so erkranken die Tiere 3—4 Tage nach der Kulturimpfung, und sie können noch in 8—14 Tagen eingehen. Anfangs versuchte es LORENZ nach der Serumimpfung in gewissen Zeiträumen zwei Kulturimpfungen zu machen, später aber beschränkte er sich auf eine.

Näheres über Immunisierung und Immunserum gegen Rotlauf wissen wir aus den Arbeiten von VOGES & SCHÜTZ; nach diesen Forschern kommt eine Immunität nur dann zustande, nachdem die Bazillen den Blutstrom erfüllt hatten; die immunisierende Substanz soll nämlich an die Bakterienleiber gebunden sein. Im Blutserum der gegen

Rotlauf unempfänglichen Ziegen treten schon nach einmaliger intravenöser Kulturinjektion Schutzkörper auf. Auch durch wiederholte subkutane Einspritzung von toten Rotlaufkulturen kann man aus Kaninchen und Schafen Immunserum gewinnen. Schweine hingegen konnten mit abgetöteten Kulturen nicht immunisiert werden.

Sollen aus der immunisierenden Substanz des Bazillenleibes Immunkörper werden, so müssen die von einem wachsartigen Panzer umgebenen Bazillen erst freiwerden: dies geschieht nun im Tierkörper, indem dieser Panzer (Membran) gelöst wird. Der Effekt des Immunserums ist ein baktericider und macht sich an jungen Bakterienzellen geltend, nämlich an der Teilungsstelle der letzteren, wo die Membran noch sehr dünn ist. Schon LORENZ behauptete übrigens, dass die Rotlaufstäbchen im Blute immunisierter Tiere vernichtet werden. Das Rotlaufserum besitzt auch in vitro, und zwar auch nach Inaktivierung durch Wärme, noch einiges Vermögen Rotlaufstäbchen zu töten; seine Schutzkraft verliert dadurch an Werth (VOGES).

Wurde Tauben ein Gemisch von Immunserum und Rotlaufkultur unter die Haut gebracht, so fanden sich nach 18 Stunden im Blute keine Stäbchen mehr, während letztere im Blute der Kontrolltauben nie fehlten (VOGES).

Den Schutzwert des Immunserums bestimmte VOGES an Mäusen derart, dass er ihnen unter die Rückenhaut ein Gemisch von 0,1 ccm 24stündiger Kultur (= ca. 100fache tödliche Gabe) mit der gewünschten Serumdosis spritzte; dieses Gemisch wurde mit physiologischer Kochsalzlösung stets auf 0,5 ccm ergänzt. Auf diese Weise erprobt, erwies sich von einem Kaninchenserum 0,1, von einem Schafserum 0,03 ccm genügend zur Lebensrettung einer Maus; vom allerstärksten Serum genügte hierzu $^1/_2$ Milligramm.

Sowohl bei der LORENZschen, wie bei der soeben beschriebenen VOGESschen Wertbestimmung des Immunserums ergeben sich ganz bedeutende Unregelmäßigkeiten, die das Urteil über den Schutzwert sehr erschweren. Nach MARX[10] liegt die Ursache dieses Uebelstandes darin, dass das Immunserum zu wenig, oder, falls es bereits älter ist, gar keine Komplemente besitzt, und dass der Organismus der Maus das zur Aktivierung nötige Komplement nur in geringen Mengen enthält und sehr langsam abgiebt; infolgedessen können die mit dem Immunserum eingespritzten Bazillen sich im Körper der Maus noch eine Zeit lang vermehren. MARX änderte daher die Methode, indem er zuerst das Serum unter die Haut, und 24 Stunden später die Bazillenkultur in die Bauchhöhle spritzte; in den 24 Stunden wird der Immunkörper des Serums genügend aktiviert, und die nachher in die Bauchhöhle eingespritzten Bazillen unterliegen sofort (ohne vorher sich vermehren zu können) seiner Wirkung. Mit dieser Methode soll sich auch nach CASPER die Serumprüfung viel genauer durchführen lassen. 0,01 ccm einer 48-stündigen Bouillonkultur ist die angewandte Virusmenge; ein Serum, wovon 0,001 ccm diese Virusmenge paralysiert, wird konventionell als tausendfaches bezeichnet und 0,001 ccm als eine Einheit.

LECLAINCHE bedient sich zur Wertbestimmung des Rotlaufserums des Taubenexperimentes; 0,5 ccm einer flüssigen Rotlaufkultur werden mit dem zu prüfenden Serum gemengt in den Brustmuskel eingespritzt. Soll ein Serum für praktische Zwecke genügen, so müssen höchstens 0,5 ccm die Taube vor dem Tode retten.

Das Rotlaufimmunserum besitzt aber, gleichwie Antitoxine, nicht nur immunisierende, sondern auch kurative Fähigkeiten. Die 16fache Schutzdose vermochte Mäuse noch 24 Stunden nach der Infektion zu heilen; nach 48 Stunden gelang dies auch mit großen Serumgaben nur noch ausnahmsweise. Ein mehrstündiges Erwärmen des Serums auf 60° C ändert dessen Schutzkraft nicht, selbst dann nicht, wenn in diesem Serum vorher Rotlaufbazillen gezüchtet wurden; ein bei Zimmertemperatur aufbewahrtes, mit 0,5 % Karbol versetztes Serum erwies sich nach einem Jahre ungeschwächt (Voges).

Zur Gewinnung des Rotlauf-Immunserums bedient man sich derzeit allgemein des Pferdes, da es leichter behandelt werden kann und sich zur massenhaften Serumgewinnung besser, als alle anderen Tiere, eignet. Nach wiederholten, ansteigenden, intravenösen Injektionen von Rotlaufkulturen, wobei man Gewicht und Gesundheit der Tiere zu erhalten trachtet, gewinnt das Serum der Pferde immunisierende Fähigkeit. So wie bei anderen Immunisierungen, zeigt die Erfahrung auch hier, trotz gleicher Behandlung verschiedener Pferde, sehr erhebliche Unterschiede in der spezifischen Wirkung des Serums; mancher Pferde Serum kann überhaupt nicht über einen ganz mittelmäßigen Titre gesteigert werden. Dementsprechend ist auch das Agglutinationsvermögen des Immunserums sehr verschieden; es kann sich noch weit über das Verhältnis 1 : 1000 hinaus sehr deutlich erkennen lassen (Preisz).

In Deutschland haben sich die Verhältnisse bezüglich der Serumimpfung gegen Rotlauf insofern kompliziert, weil nicht nur Lorenz sein Verfahren wiederholt änderte, indem er erst mit Serum, dann mit Serum und (erst zweimal, später aber nur einmal) mit Kultur impfte, bald wieder aus dem Serum (durch Niederschlagen und Lösen in verdünntem Glycerin) ein Präparat herstellte, sondern auch andere Laboratorien ähnliche, zum Teil anders benannte Sera in den Verkehr brachten. So verwendete man Prenzlauer Serum (das eigentlich Lorenzsche), ferner Landsberger (modifiziertes Lorenzsches), und das Höchster »Susserin«. Alle diese Mittel sind nichts anderes, als Sera gegen Rotlauf immunisierter Tiere, deren Wirksamkeit und Brauchbarkeit in der Praxis wohl sehr verschieden gewesen sind, je nach Gehalt an Gegenkörpern (Immunkörpern) und nach Reinheit des Serums.

Die Verschiedenheit der angewandten Sera, nicht minder aber die gleichfalls sehr verschiedene Virulenz der Rotlaufkulturen, die mit, oder nach dem Serum geimpft wurden, sowie auch noch andere Umstände, namentlich bei den kurativen Impfungen das verschiedene Stadium der Erkrankungsfälle: machen es begreiflich, dass die in Deutschland gewonnenen Erfahrungen über den Wert des Rotlaufserums oft nicht übereinstimmen, ja einander sogar widersprechen.

Zur Orientierung mögen hier einige statistische Angaben über Impferfolge mit Serum aus der deutschen Litteratur angeführt werden.

In Posen wurden im Jahre 1899 14320 Schweine nach Lorenz geimpft, davon gingen 23 Stück (= 0,16 %) an Impfrotlauf ein; daselbst wurden auch mit Landsberger Serum (und Kultur) noch 816 Schweine geimpft, darunter fielen infolge der Impfung 4, und erkrankten 3 Stück.

Jost[11] impfte 600 Tiere nach Lorenz, ohne dass sich der Rotlauf bis zum nächsten Jahre gezeigt hätte. Pflanz[12] behandelte 900 Schweine mit Susserin, die Kulturimpfung erfolgte teils zu gleicher Zeit, teils 8—13 Tage später; in ersterem Falle trat mehrfach Rotlauf ein, ein

Tier fiel, bei 1—2 % entwickelte sich hingegen chronische Gelenkentzündung. SIEDAMGROTZKY[13] berichtet über 753, im Jahre 1899 in Sachsen unternommene Impfungen: das Ergebnis war befriedigend, indem weder vor, noch nach der Impfung Verluste bezeichnet wurden mit Ausnahme eines Kreises, wo von 326 Schweinen nach Verabreichung des Serums 4, nach Einspritzung der Kultur aber 40 Schweine erkrankten und zum Teil geschlachtet werden mussten. FOTH[14] referiert über 4357, im Jahre 1900 gemachte Impfungen (eine Serum- und zwei Kulturimpfungen), die günstig verliefen: später jedoch erfolgten in 6 geimpften Beständen Erkrankungen, so dass in dem einen zwei Monate später von 31 Impflingen 11 fielen, und in anderen Beständen zum Teil auch schon nach zwei Monaten von 115 — 13, von 52 aber 15 Stücke starben.

JOEST & HELFERS[15] geben eine aus 683 Fragebogen gesammelte Statistik über 217376 Impfungen, die in den Jahren 1897—99 nach LORENZ gemacht wurden; laut derselben verursachte die Impfung in 0,042 % der Fälle Rotlauf, und trotz der Impfung fiel später 0,058 % der Geimpften an Rotlauf.

In betreff der Heilwirkung des Rotlaufserums bei erkrankten Schweinen mögen hier folgende Angaben stehen.

MARKS[16] berichtet über 17 rotlaufkranke Schweine, wovon nach Einspritzung des Serums 8 Stück starben.

JOST behauptet, er habe das Serum als Heilmittel erfolglos angewandt. PFLANZ machte an 200 Schweinen Notimpfungen und sah bei 50 % Heilung eintreten. In seiner aus Sachsen gesammelten Statistik berichtet SIEDAMGROTZKY über 24 durch Serum geheilte Fälle; dagegen erklärt FOTH den Heilwert des Serums für fraglich. Nach MOHRDORF[17] thut das Serum in bereits infizierten Herden der Seuchenverbreitung sofort Einhalt, und erhöhte Dosen retten zumeist einen Teil (62 %) der Erkrankten. Nach HÖHNE[1] gelingt es, die Tiere im ersten Stadium der Krankheit mit Serum zu heilen.

Aus den oben angeführten Gründen dürften die in Frankreich gesammelten Erfahrungen maßgebender sein, da sie mit Serum aus einer Quelle, nämlich mit dem von LECLAINCHE bereiteten, gewonnen wurden.

NOCARD[19] meldet der Académie de médicine zu Paris über 3252 Not-, und 4324 Schutzimpfungen (Séro-vaccination), die in Frankreich im Jahre 1900 vorgenommen wurden: bis zum 20. Dezember wurden im Jahre 1901 8483 Schweine kurativ behandelt, 21889 aber serovacciniert. Die Erfolge sollen stets gleich günstig gewesen sein, denn sogar im vorgeschrittenen Stadium der Krankheit konnten die Tiere noch gerettet werden; die Heilkraft dieses Serums ist jener des Diphtherieserums ähnlich, wenn nicht noch ausgesprochener, und soll auf gesteigerter phagocytärer Wirkung beruhen.

Die Verwendung des Rotlaufserums kann, je nach dem Zwecke der Behandlung, eine dreifache sein: 1. man gibt Serum, um bereits erkrankte Schweine zu heilen (Notimpfung, kurative Impfung); 2. man impft nach Ausbruch der Seuche die noch gesunden Tiere, um ihnen eine sofortige Immunität zu verleihen und sie vor Infektion zu schützen (Schnellimmunisierung); 3. man impft gesunden Schweinen Serum ein, um während der hierdurch geschaffenen, aber sehr vergänglichen passiven Immunität sie mit Virus aktiv immun zu machen: in Frankreich nennt man dieses Verfahren treffend eine Serovaccination.

Notimpfung und Schnellimmunisierung können selbstredend durch keine anderen Verfahren vertreten werden, da derzeit gegen Rotlauf kein anderes Heilmittel, als Immunserum, bekannt ist, gesunde Schweine eines bereits infizierten Bestandes aber aktiv nicht mehr immunisiert werden können, denn der erwünschte Schutz würde ja bereits zu spät eintreten, während das Immunserum sofortige Immunität verleihen kann. Anders aber verhält es sich um die Serovaccination bei gesunden Schweinen, als rein präventives Verfahren.

Die Serovaccination erweist sich nämlich nicht immer als eine gefahrlose Operation, denn auch bei ihr können, sowie bei der Vaccinimpfung, Erkrankungen und Verluste sich ergeben; ferner kann nicht außer acht gelassen werden, dass ein wirksames, hochwertiges Serum immerhin einem verhältnismäßig hohen Geldwert entspricht, so dass also schon die Kosten einer wirksamen Serovaccination dem Geldwerte eines nicht ganz geringen Prozentsatzes der geimpften Tiere gleichkommen müssen.

Dass die Serovaccination, wie es Leclainche von seiner Methode behauptet, einen höheren Schutz verleiht, als die Pasteursche Vaccination, dürfte derzeit genügender Beweise noch entbehren.

Gleichwie sich die präventive Impfung mit abgeschwächtem Virus nicht überall und unter allen Umständen gleich gut bewährte, ebensowenig kann die Serovaccination als Schutzimpfung in allen Fällen als der Vaccination überlegen anerkannt werden. Es werden bei der Wahl eines geeigneten Schutzverfahrens stets die Widerstandsfähigkeit der betreffenden Schweine, sowie ihr Alter, womöglich auch der habituelle Charakter der Seuche (der erfahrungsgemäß an gewissen Orten stets mild, an anderen hingegen stets bösartig sich gestaltet), ferner aber auch die bei einer Serovaccination erwachsenden höheren Kosten in Erwägung gezogen werden müssen. Dies betreffend sei noch erwähnt, dass laut allgemeinen Angaben die Serovaccination bei Tieren jedes Alters mit gleichem Erfolge angewendet werden kann, während die Impfung mit geschwächtem Virus, wie bereits erwähnt wurde, von Schweinen über 4—5 Monaten weniger gut vertragen wird.

Das Susserin der Höchster Farbwerke wird auf seine Unschädlichkeit und Brauchbarkeit im Kgl. preuß. Institut f. experimentelle Therapie zu Frankfurt geprüft; seine Anwendung wird folgendermaßen empfohlen. Als Schutzdosis für gesunde Schweine spritze man je nach dem Körpergewicht 3—15 ccm Serum unter die Haut, hinter einem Ohre, oder an der Innenfläche eines Schenkels; kranken Schweinen spritze man 10 bis 30 ccm ein. Will man einen dauernden Schutz erzielen, so impfe man gleich nach dem Serum 0,5 ccm Kultur unter die Haut der anderen Körperseite.

Es wird angegeben, dass nach Verabreichung von Susserin allein der Schutz nur einige Wochen dauert; wird außerdem 0,5 ccm Kultur geimpft, so dauert die Immunität 6 Monate, und wird 10—14 Tage nach der ersten Kulturimpfung nochmals 1,0 ccm Kultur eingespritzt, so erstrecke sich der Schutz auf ein Jahr.

Das Institut Pasteur in Paris empfiehlt die Anwendung des nach Leclainche bereiteten Serums in Dosen von 10—20 ccm in infizierten Beständen; bei bereits kranken Schweinen soll nach 12 Stunden die Einspritzung wiederholt werden. Besonders wird die Einspritzung von Serum (10 ccm) bei Schweinen empfohlen, die vom Markte kommend oft angesteckt sind. Zur Erreichung eines dauernden Schutzes wird

die Durchführung der PASTEUR'schen Vaccination empfohlen, und zwar 10 Tage nach der Serumbehandlung. Ursprünglich empfahl LECLAINCHE die Serovaccination mit Rotlaufkultur und zwar zur ersten Impfung 0,5 ccm Kultur mit 5—10 ccm Serum unmittelbar vor dem Gebrauche (in der Spritze) vermengt, zur zweiten Impfung aber 0,5 ccm Kultur. Der Infektion verdächtige, oder bereits infizierte Schweine, dürfen natürlich gleichzeitig mit dem Serum keine Kultur erhalten (da sie ja möglicherweise Bazillen bereits beherbergen), sondern erst 8—10 Tage nach der Seruminjektion.

Die Dauer der rein passiven Serumimmunität bei Schweinen ist noch ungenügend bekannt: LECLAINCHE giebt an, dass mit Serum behandelte Schweine nach 10—15 Tagen wieder empfänglich werden. Auch die Berichte über die im Jahre 1900 in Baden[20] mit Susserin vorgenommenen Impfungen melden, dass unter den nur mit Serum behandelten Schweinen nach 3 Wochen bereits Rotlauferkrankungen auftraten. Allerdings ist die Immunitätsdauer von der Menge und Schutzkraft des Serums nicht unabhängig.

Litteratur.

[1] LECLAINCHE, Récueil de méd. vétérin., 1900. — [2] AUFRECHT, Pharmaz. Zeit., 1896. — [3] DEUPSER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 20. — [4] JOHNE, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 22. — [5] VOGES, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 22. — [6] EMMERICH & DI MATTEI, Fortschr. d. M., 1887. — [7] Dies., ebd., 1888. — [8] EMMERICH & MASTBAUM, Arch. f. Hyg., Bd. 12. — [9] LORENZ, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13. — [10] MARX, Deutsche t. Woch., 1901. — [11] JOST, Berl. tierärztl. Woch., 1899. — [12] PFLANZ, ebd., 1899. — [13] SIEDAMGROTZKY, Sächs. Veterinärber., 1900. — [14] FOTH, Berl. tierärztl. Woch., 1900. — [15] JOEST & HELFERS, ebd., 1900. — [16] MARKS, ebd., 1899. — [17] MEHRDORF, Arch. f. Tierheilk., 1900. — [18] HÖHNE, Berl. tierärztl. Woch., 1900. — [19] NOCARD, Révue vétér., 1902. — [20] Berl. t. Woch., 1901.

XXXVII.

Immunität bei Rinderpest.

Von

Prof. Dr. G. Sobernheim.

in Halle a. S.

Historisches. Die Rinderpest ist wahrscheinlich schon seit den ältesten Zeiten in Europa und Zentralasien bekannt. Mit völliger Sicherheit lässt sich dies freilich nicht feststellen, da es fraglich erscheint, ob es sich bei den in Rede stehenden Mitteilungen über verheerende Rinderepidemieen thatsächlich um dieselbe Seuche gehandelt hat, welche auch jetzt noch in Europa, Asien und Afrika in recht ausgedehntem Maße vorkommt. Genauere Beobachtungen stammen erst aus dem 18. Jahrhundert. Die Rinderpest, auch mit den verschiedensten anderen Namen, wie Viehpest, Hornviehseuche, Rindviehstaupe, Großgalle u. s. w. bezeichnet, nahm damals von Osten her ihren Weg über ganz Europa und befiel in wiederholten größeren Seuchenzügen fast sämtliche Länder. Von der Mitte des 18. Jahrhunderts bis zum Anfang des 19. war die Rinderpest gewissermaßen in ganz Europa endemisch. Vor allem hatte Russland unter der Seuche erheblich zu leiden, die von dort immer wieder nach Deutschland, Oesterreich u. s. w. neu eingeschleppt wurde und namentlich noch in den 70er Jahren in Frankreich und Deutschland zu ausgebreiteten Epidemieen führte. Seitdem ist die Rinderpest hier in der Abnahme begriffen und wesentlich noch auf gewisse Ländergebiete des östlichen Europas, nämlich die Türkei, die Balkanstaaten und das Steppengebiet Südrusslands beschränkt, während sie gerade in außereuropäischen Ländern desto weitere Fortschritte gemacht hat. Kleinasien, Aegypten, Indien (Nordindien) repräsentieren heutzutage ein wichtiges Verbreitungsgebiet der Rinderpest.

In Südafrika, wo im Jahre 1896 plötzlich ein überaus heftiger und ausgedehnter Ausbruch der Seuche erfolgte, ist inzwischen, wesentlich unter dem Einfluss der dort sehr energisch zur Durchführung gebrachten prophylaktischen Maßnahmen, ein Stillstand eingetreten. Gerade die südafrikanische Rinderpest ist es, welche unsere Kenntnisse von dem Wesen der Krankheit sehr erheblich gefördert und vor allen Dingen wertvolle und grundlegende Untersuchungen über praktisch-brauchbare Immunisierungsmethoden zur Folge gehabt hat. Zwar sind die Bemühungen, die Rinderpest auf dem Wege der Schutzimpfung zu bekämpfen, schon recht alten Datums und lassen sich bis auf mehr als 100 Jahre zurückverfolgen. Bei allen derartigen Impfungen handelte es sich indessen zunächst nur um gröbere, ungenügend begründete Versuche, die sich im allgemeinen wenig bewährten und meist binnen kurzem als praktisch ungeeignet und unzuverlässig wieder verlassen wurden. Das einzig brauchbare, freilich

recht radikale Mittel zur Bekämpfung der Seuche, zu dem man sich in der Regel gezwungen sah, bestand in der Tötung aller infizierten, bezw. infektionsverdächtigen Tiere in einem größeren Umkreise, um damit die weitere Ausbreitung der Seuche zu verhindern. Dass man hiervor nicht zurückschreckte, leuchtet ein, wenn man bedenkt, dass erfahrungsgemäß die Sterblichkeit der erkrankten Herden vielfach die Höhe von 90—100% erreichte (Rhodesia und British Betchuanaland). So war es von geradezu entscheidender Bedeutung, als Robert Koch, einem Ersuchen der Kapregierung folgend, sich Ende des Jahres 1896 nach Südafrika begab, um an Ort und Stelle das Wesen der Krankheit und ihre Bekämpfung zum Gegenstand umfassender Experimentalstudien zu machen. Kochs Eingreifen hat auch auf diesem Gebiete der Seuchenforschung durch die sichere und zielbewusste Art des Vorgehens zu glänzenden Erfolgen geführt, indem es ihm schon nach relativ kurzer Zeit gelang, eine erfolgreiche Immunisierung von Rindern herbeizuführen und zwei verschiedene Schutzimpfungsmethoden als praktisch brauchbar und wertvoll zu empfehlen. Damit war die Grundlage zu einer rationellen Bekämpfung der Rinderpest geschaffen und der Weg weiteren Arbeiten vorgezeichnet. Kolle & Turner, welche nach der Abreise Kochs sein Werk fortzuführen berufen waren, haben durch außerordentlich umfassende Versuche und Beobachtungen eine Reihe neuer Feststellungen von hohem wissenschaftlichen und praktischen Werte machen können, und es gebührt ihnen, sowie den damals gleichfalls in Afrika thätigen französischen Forschern Bordet & Danysz nächst Koch ohne Frage das Verdienst, auf dem Gebiete der Rinderpestimmunisierung in besonderem Maße fördernd gewirkt zu haben.

Etwa um die gleiche Zeit, wohl wesentlich veranlasst durch die erfolgreichen Arbeiten in Südafrika, nahm man auch in anderen, schon seit vielen Jahren von Rinderpest befallenen Ländern, wie Russland, Türkei und Indien, die Studien zur spezifischen Bekämpfung mit erneutem Eifer wieder auf und gelangte fast durchweg zu einer Bestätigung der von den südafrikanischen Forschern bekanntgegebenen Resultate.

Klinische und pathologisch-anatomische Kennzeichen. Die Rinderpest verläuft unter den Erscheinungen einer akuten Infektionskrankheit, unter vorwiegender Beteiligung des Verdauungstractus. Nach einem Inkubationsstadium, das meist 3 Tage beträgt, sich aber auch auf 6 Tage erstrecken kann, setzt plötzlich hohes Fieber ein (40—41°), meist als erstes Krankheitszeichen und etwa 24—36 Stunden vor den sichtbaren Symptomen. Diese letzteren bestehen gewöhnlich in eitriger Conjunctivitis, wozu sich alsbald eigenartige Veränderungen im Maul und an den Lippen des Tieres gesellen. Es treten hier Exkoriationen auf, die unter Umständen zur Geschwürsbildung führen können, daneben besteht Speichelfluss und missfarbiger, auch übelriechender Ausfluss aus der Nase. Die Fresslust ist fast völlig aufgehoben, die Tiere magern rapide ab. In einem späteren Stadium kommt es zu Durchfällen, die zuletzt oft von blutiger Beschaffenheit sind, und nach 4—5 Tagen tritt in der Regel der Tod unter Kollaps nach vorhergehendem Temperatursturz ein.

Bei der Sektion finden sich die hauptsächlichsten Veränderungen im Verdauungstractus. Die Schleimhaut des vierten Magens, des Dünndarms und Mastdarms lässt regelmäßig diffuse Rötungen auf der Höhe der Falten erkennen. Bei längerem Krankheitsverlauf ist neben starker Hyperämie und Petechien auch Geschwürsbildung zu beobachten. Gelegentlich kommt es zu fibrinösen Auflagerungen auf der Schleimhaut, welche ganze Ausgüsse des betreffenden Darmabschnittes bilden können. Die Peyerschen Plaques und

Solitärfollikel sind stark gerötet und geschwollen; am Herzen sind mitunter Petechien und ein geringer perikarditischer Erguss zu finden; auch in den Hirnhöhlen besteht zuweilen geringer Hydrops. An den übrigen Organen sind makroskopisch und mikroskopisch keine Veränderungen nachweisbar. Nur die Leber zeigt zuweilen Hyperämie. Im Blute sind weder Veränderungen an den Blutkörperchen noch irgendwelche Gebilde, die als Erreger gedeutet werden könnten, zu finden.

Als bemerkenswert sei hervorgehoben, dass die südafrikanische Rinderpest nach den Beobachtungen von R. Koch, Theiler u. a. von dem Bilde der europäischen Seuche eine gewisse Abweichung insofern offenbarte, als die entzündlichen Prozesse an Mund und Rachenschleimhaut der Tiere sehr in den Hintergrund traten, während die pathologischen Veränderungen des Darmes meist schon frühzeitig und in sehr ausgedehntem Maße zur Entwicklung gelangten.

Contagium der Rinderpest. Der Erreger der Rinderpest ist uns bisher völlig unbekannt. Dass die verschiedenartigen Mikroorganismen aus der Klasse der Bakterien und Protozoën, die man hier gefunden haben will, wohl kaum in ätiologischen Zusammenhang mit der Krankheit gebracht werden können, ist bereits an anderer Stelle hervorgehoben worden (vergl. Bd. III, S. 908). Nur so viel ist bekannt und experimentell sichergestellt, dass das Contagium der Rinderpest in den Ausscheidungen der kranken Tiere, im Nasenschleim, Darminhalt u. s. w. enthalten zu sein pflegt, vor allen Dingen aber sich regelmäßig im Blute lokalisiert. So konnte Koch den Nachweis liefern, dass die subkutane Impfung mit dem Blute rinderpestkranker oder an Rinderpest gefallener Tiere einen sicher wirkenden Infektionsmodus darstellt, der bei empfänglichen Individuen ausnahmslos die typischen Erscheinungen der Krankheit hervorzurufen vermag und so gut wie regelmäßig zum Tode führt. Durch Einreiben oder Einimpfen von Nasenschleim, wässrigem Sekrete der Augenbindehaut, Ausscheidungen des Darmkanals u. s. w. in die Nasenlöcher oder in das Unterhautzellgewebe lässt sich die Infektion auf gesunde Tiere weniger leicht übertragen. Schon minimale Mengen von Rinderpestblut erweisen sich als hochgradig infektiös, derart, dass man z. B. nach den übereinstimmenden Angaben von Koch, Kolle & Turner, Nicolle u. a. mit der geringen Dosis von $^1/_{500}$ ccm Tiere ebenso rasch und sicher zu töten vermag, wie mit größeren Blutmengen. Der Infektionsstoff scheint freilich von geringer Widerstandsfähigkeit zu sein, da nur frisches Rinderpestblut über Virulenz verfügt, bei einfacher Aufbewahrung bei Zimmer- und Eistemperatur aber schon sehr bald unwirksam wird. Die Angaben über die Dauer der Haltbarkeit schwanken zwischen 3—32 Tagen (Semmer, Nicolle). Wird das Blut bei 36—40° gehalten, so verliert es schon nach 2 Tagen seine Wirksamkeit (Theiler). Getrocknetes Rinderpestblut hat nach 4 Tagen seine Infektiosität vollständig eingebüßt (R. Koch). Auch Chemikalien, wie Glycerin, Karbolsäure u. a. üben selbst in geringer Konzentration einen zerstörenden Einfluss auf das Contagium des Blutes aus (Koch, Theiler, Semmer).

A. Natürliche Immunität.

Die Rinderpest ist eine Infektionskrankheit, welche ausschließlich Tiere bezw. bestimmte Tierarten befällt, während der Mensch gegenüber dem Rinderpestvirus refraktär zu sein scheint. Eine Uebertragung der Krankheit auf den Menschen ist noch niemals beobachtet worden. Personen, welche das Fleisch der an Rinderpest gefallenen Tiere in

ungekochtem Zustande gegessen haben, sind ohne Krankheitserscheinungen geblieben.

Unter den Tierarten, welche eine natürliche Immunität gegen Rinderpest besitzen, sind zu nennen: Vögel (Tauben, Hühner, Adler, Flamingos u. s. w.), ferner Hunde, Katzen, Esel, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse u. a. Die Verimpfung von Rinderpestblut oder die Verfütterung von infektiösem Material vermag bei den genannten Tieren keinerlei Krankheitserscheinungen hervorzurufen (Koch, Nicolle & Adil-Bey, Tokishige, Tartakowsky).

Schafe und Ziegen sind zwar für das Rinderpestcontagium nicht völlig unempfänglich, verfügen aber doch über einen ziemlich erheblichen Grad natürlicher Widerstandsfähigkeit. Rassenunterschiede scheinen bei diesen Tieren von Bedeutung zu sein, da man in einigen Ländern bei Ausbruch der Seuche unter den Rindern auch eine Uebertragung auf Schafe und Ziegen beobachtet haben will, während andererseits bei der südafrikanischen Rinderpest die genannten Tierarten anscheinend völlig verschont blieben. Auf die experimentelle Infektion reagieren Schafe und Ziegen meistens mit typischer Temperatursteigerung vom 2. oder 3. Tage an und, wenn es bei ihnen für gewöhnlich auch nicht zu schweren Allgemeinerscheinungen oder gar tödlichem Ausgange kommt, so kann es nach den Untersuchungen von Koch, Theiler & Pitchford, Kolle & Turner, Woronzew u. a. keinem Zweifel unterliegen, dass sich bei den Tieren eine spezifische Erkrankung entwickelt. Man ist nämlich imstande, mit dem Blute der infizierten Individuen die Krankheit auf andere Tiere erfolgreich zu übertragen und in jedem Falle bei Rindern eine tödliche Infektion zu erzeugen. In diesem Zusammenhange sei auf die bereits von Koch betonte und neuerdings durch Rogers auf Grund der Beobachtungen in Indien bestätigte Möglichkeit hingewiesen, dass Schafe unter Umständen als Zwischenträger des Rinderpestcontagiums dienen und die Krankheit von verseuchten Plätzen auf gesunde Rinderherden übertragen können.

Auch Schweine, Kamele, Antilopen und Büffel sind für Rinderpest nicht voll empfänglich, können immerhin aber, wie genauere Beobachtungen der letzten Zeit deutlich erwiesen haben, der Spontanerkrankung sowohl wie der experimentellen Infektion zum Opfer fallen. Für Schweine ist dies neuerdings durch Carré & Fraimbault bei dem Auftreten der Rinderpest in Tonkin und Anam bestätigt worden. Dass Kamele für Impfrinderpest bis zu einem gewissen Grade empfänglich sind, kann nach den Feststellungen Tartakowskys keinem Zweifel unterliegen. Die Tiere pflegen der Infektion gewöhnlich zwar unter leichteren Krankheitserscheinungen und geringer Temperatursteigerung zu widerstehen, aber doch zuweilen auch zum Opfer zu fallen, eine Thatsache, die gegenüber den Angaben Réfik-Beys, wonach bei verschiedenen Epidemieen Kamele niemals erkrankten, besonders hervorgehoben zu werden verdient. Aus dem Umstande, dass zu Zeiten von Rinderpestepidemieen nicht selten ein großes Sterben unter den Antilopen, namentlich einigen der größeren Antilopenarten, beobachtet werden kann, darf wohl ohne Frage auf eine gewisse Empfänglichkeit dieser Tiere für Rinderpest geschlossen werden. Büffel, welche nach den Erfahrungen Nenckis und seiner Mitarbeiter im Versuch sich dem Contagium der Rinderpest gegenüber entschieden weniger empfindlich zeigen als Rinder, scheinen trotzdem unter natürlichen Verhältnissen, z. B. in den kaukasischen Gebieten, häufig in großer Zahl von tödlicher

Rinderpest befallen zu werden. So fand auch Mense bei mehreren Dörfern am Kassai und Kuango mächtige Stöße von Büffelschädeln; nach Aussage der Eingeborenen sollten die Tiere vor längerer Zeit einem bösen Zauber zum Opfer gefallen sein. Mense ist der Ansicht, dass offenbar in früheren Zeiten die Rinderpest ihren Todeszug durch das Kongogebiet gehalten hat, da jetzt noch die Büffel in manchen Gegenden sehr selten seien, Rindvieh aber gänzlich fehle.

Als einzig vollempfängliche Tierart können lediglich Rinder angesehen werden. Freilich treten auch hier Rassenunterschiede in sehr auffälliger Weise zutage. So verfügt nach Nicolle & Adil-Bey die reine Rasse der grauen Steppenrinder über einen höheren Grad natürlicher Widerstandsfähigkeit, und auch Rogers hat neuerdings in Indien beobachtet, dass zwischen den Steppenrindern, den Niederungsrindern und den Gebirgsrindern sehr erhebliche Differenzen nach der angedeuteten Richtung hin nachweisbar sind. Während die Niederungsrinder eine gewisse natürliche Widerstandsfähigkeit besitzen und sehr viel leichter durch die verschiedenen Immunisierungsmethoden geschützt werden können, sind die Gebirgsrinder durch eine so außerordentliche Empfänglichkeit ausgezeichnet, dass viele der später noch zu besprechenden und in anderen Ländern als äußerst wirksam befundenen Schutzimpfungsmethoden bei ihnen nur mäßigen Erfolg haben. Lingard hat neuerdings die Angaben Rogers bestätigt. Man wird diese Verhältnisse freilich, wie auch Rogers und Kolle betonen, mit einer gewissen Vorsicht zu beurteilen haben. Da gerade in den indischen Niederungsgebieten die Rinderpest weit verbreitet und endemisch herrscht, so könnte die höhere Widerstandsfähigkeit der dortigen Rinderherden sehr wohl infolge der andauernden Durchseuchung und beständigen Neuinfektionen sich allmählich im Laufe der Jahre entwickelt haben, in Wirklichkeit also eine Form erworbener Immunität, nicht aber angeborener Rassenimmunität darstellen. In den Gebirgsgegenden ist die Rinderpest seltener und lässt daher eine derartige Immunisierung auf natürlichem Wege schwerer zustande kommen. Andererseits ist im Sudan von Kolle, neuerdings in Aegypten von Pinching, Bitter die geringe Empfänglichkeit aller vorhandenen Rinder thatsächlich nachgewiesen worden. Ob dabei eine Vererbung erworbener Immunität eine Rolle spielt, erscheint nicht so wahrscheinlich, als die Vererbung natürlicher Immunität. In Südafrika wurden Unterschiede in der Empfänglichkeit der Rinder nicht gefunden. Es handelte sich dort um eine gleichmäßig hoch empfängliche Rasse.

B. Erworbene Immunität (Schutzimpfungsmethoden).

1. Aktive Immunisierung.

Dass Rinder, welche eine Spontanerkrankung überstehen, damit eine sehr ausgesprochene, meist lebenslängliche Immunität gegen Rinderpest erwerben, ist eine weit bekannte Erfahrung. In den südafrikanischen Gebieten werden derartige Tiere von der Bevölkerung als »gesalzen« bezeichnet.

Die Bemühungen, einen solchen Zustand auch auf künstlichem Wege herbeizuführen, lassen sich, wie bereits an früherer Stelle erwähnt, recht lange Zeit zurückverfolgen. Naturgemäß versuchte man namentlich durch geeignete Abschwächung des Infektionsstoffes in den Besitz

eines Vaccins zu gelangen, und in der That wollen einige Forscher auf diesem Wege positive Ergebnisse erzielt haben (SEMMER, TOKISHIGE, NENCKI). Durch Anwendung höherer (50—60°) und sehr niedriger (—25°) Temperaturen, durch Einwirkung des Lichtes, der Luft, schwacher Antiseptica u. s. w. sollten aus virulentem Rinderpestblute brauchbare Impfstoffe dargestellt worden sein. Alle diese Mitteilungen fordern indessen den lebhaftesten Zweifel heraus, ob bei den angeblich geglückten Schutzimpfungen mit abgeschwächtem Rinderpestcontagium auch wirklich eine »Abschwächung« des Virus im eigentlichen Sinne erreicht worden war, und ob ferner die höhere Widerstandsfähigkeit der Tiere lediglich die Deutung einer durch die Vorbehandlung bewirkten echten »aktiven Immunität« zuließ. Dieser Zweifel erscheint um so mehr berechtigt, als die Beobachtungen R. KOCHS mit jenen Angaben in entschiedenem Widerspruch stehen. Die überaus große Empfindlichkeit des Rinderpestcontagiums ließ nämlich in seinen Versuchen auch bei vorsichtigstem und schonendstem Eingreifen eine einfache Verminderung der Virulenz gar nicht zustande kommen, sondern führte sehr rasch eine völlige Zerstörung herbei. Rinderpestblut, das verschiedenen chemischen und physikalischen Schädigungen ausgesetzt wurde, war schon nach kurzer Zeit für Rinder gänzlich unwirksam und hinterließ dementsprechend auch keine Spur von Immunität.

Der Versuch, das Rinderpestcontagium durch Verimpfung auf wenig empfängliche Tierarten in seiner Virulenz herabzusetzen, führte zu bemerkenswerten Ergebnissen. Schon vor längerer Zeit hatte man nach dem Vorschlage GERLACHS in Russland mit einem durch Abschwächung im Schaf- und Ziegenkörper erhaltenen Impfstoff Schutzimpfungsversuche angestellt, aber höchst ungünstige Resultate erhalten. KOCH, der sich mit dieser Frage in eingehender Weise beschäftigte und durch Tierpassagen bei Schafen und Ziegen über die hierbei eintretenden Virulenzveränderungen des Rinderpestcontagiums Aufschluss zu erlangen suchte, konnte feststellen, dass höchstens bei Ziegen, aber auch nur in unvollkommenem Maße, eine Abschwächung des Contagiums einzutreten scheint, während sich bei Schafen gerade umgekehrt eine deutliche Zunahme der Virulenz zeigt, derart, dass z. B. die mit dem Schafblut der 5. Generation geimpften Rinder unter besonders stürmischen Erscheinungen erkrankten und rascher eingingen, als nach Impfung mit gewöhnlichem Rinderpestblut. KOLLE & TURNER haben diese Angaben späterhin durch systematische Versuchsreihen und lange dauernde Passagen nach jeder Richtung bestätigt.

a) **Kochs Gallenmethode.** Bei seinen Untersuchungen über die Infektiosität der verschiedenen Gewebssäfte und Sekrete rinderpestkranker bezw. an Rinderpest gefallener Tiere fand KOCH, dass die Einspritzung von Galle von Rindern ohne weiteres vertragen wurde. Die Rinderpestgalle rief, wie zahlreiche Beobachtungen übereinstimmend lehrten, keinerlei nennenswerte Krankheitserscheinungen hervor und bewirkte lediglich eine harte, zuweilen schmerzende, etwa faustgroße Infiltration an der Impfstelle, die gewöhnlich im Laufe von wenigen Wochen verschwand. Bei Verwendung von nicht völlig frischer, im Zustande der Zersetzung befindlicher Rinderpestgalle entwickelte sich gelegentlich ein Abszess an der Impfstelle. Wurden derartige Tiere nun aber später mit hochvirulentem Rinderpestblut geimpft, so erwiesen sie sich als vollständig immun. Es war also hiermit der experimentelle Beweis erbracht, dass die Rinderpestgalle über stark immunisierende

Fähigkeiten verfügt. Die subkutane Impfung mit 10 ccm genügte in jedem Falle, um Rinder gegen eine sonst tödliche Infektion sicher zu schützen. Es ist von Interesse, dass unter den zahlreichen Mitteln und Methoden, welche von den Farmern zur Behandlung rinderpestkranker Tiere oder zu Schutzimpfungen grob empirisch gefunden waren, wie z. B. Einbringen von Knoblauch, Karbolsäure, Petroleum u. s. w. in die Wamme, auch die Einspritzung der Galle von Rindern, welche der Seuche erlegen waren, gelegentlich zur Anwendung gelangte.

Die Immunität der mit Galle behandelten Tiere setzt nach Kochs weiteren Beobachtungen spätestens am 10. Tage ein und ist so dauerhaft, dass selbst nach 4 Wochen 10 ccm virulentes Rinderpestblut ohne irgend welche schädlichen Folgen eingespritzt werden können. Wie Koch sogleich vermutete, handelt es sich hierbei um eine Form aktiver Immunisierung. Die Galle enthält das Rinderpestcontagium nicht etwa in einem abgeschwächten Zustande, vielmehr nach den Feststellungen Kolles in voller Virulenz, daneben aber andere Stoffe, welche den Infektionserreger innerhalb des Tierkörpers an einer allgemeinen Verbreitung hindern und an der Impfstelle lokalisieren. Ueber die Art dieser antagonistischen Stoffe der Rinderpestgalle, welche wahrscheinlich nicht einfach der Klasse der bis jetzt bekannten spezifischen Antikörper zuzurechnen sind, lässt sich bisher etwas Genaueres nicht aussagen. Bemerkenswert ist, dass die Beimischung der Galle von gesunden Tieren zu virulentem Rinderpestblute nicht die gleiche Wirkung ausübt. Die von Koch, Kohlstock, Kolle & Turner nach dieser Richtung angestellten Versuche zeigten, dass unter dem Einflusse der normalen Galle entweder eine Zerstörung des Infektionsstoffes eintritt, oder aber das Contagium überhaupt kaum verändert wird und daher nach wie vor tödliche Rinderpest erzeugt.

Die Kochschen Angaben bezüglich der Gallenimmunisierung fanden allgemeine Bestätigung, vorausgesetzt, dass ein gutes Präparat für diesen Zweck benutzt wurde; am besten Gallensorten von Tieren, welche am 5.—6. Tage der Krankheit getötet oder eingegangen waren. Ob es zweckmäßig ist, keimfrei filtrierte Rinderpestgalle zu benutzen, wie von Rogers empfohlen wurde, weil man bei Anwendung dieser Vorsichtsmaßregel auch sonst unbrauchbare, zersetzte Gallensorten verwenden könne, darf nach anderweitigen Erfahrungen wohl bezweifelt werden. Kolle & Turner stellten fest, dass sich der Rinderpestinfektionsstoff nicht filtrieren lässt. Deshalb dürfte filtrierte Galle, da die Rinderpestgalle dem in ihr enthaltenen virulenten Infektionsstoffe ihre Wirksamkeit verdankt, für Immunisierung nicht zu empfehlen sein. Die ziemlich vereinzelt dastehenden und darum höchst auffälligen Mitteilungen Nenckis und seiner Mitarbeiter, dass sich durch Verimpfung von Rinderpestgalle bei Tieren nur eine sehr unvollkommene Immunität erzielen lasse, sind vermutlich mit der Verwendung minderwertigen Materiales zu erklären. Lingard und Rogers haben allerdings auch über negative Immunisierungsresultate mit Galle berichtet. Sie beziehen ihre Misserfolge auf Rassenunterschiede. Denn bei manchen Rassen hatten sie ausgezeichnete Resultate.

Die praktische Anwendung des Verfahrens ließ sofort erkennen, dass die durch Rinderpestgalle zu verleihende Immunität in gleicher Weise wie gegen die künstliche Laboratoriumsinfektion auch gegenüber der Spontanerkrankung wirksam ist. Nachdem man auf Kochs Vorschlag zunächst in Südafrika begonnen hatte, die Galleimmunisierung systematisch zur Anwendung zu bringen, waren schon

die ersten Erfolge geradezu überraschend, indem ein sehr erhebliches Absinken der Rinderpeststerblichkeit unter den geimpften Beständen zu konstatieren war. Weitere Erfahrungen haben durchaus in gleichem Sinne gesprochen und gezeigt, dass das in Südafrika an vielen Hunderttausenden von Rindern zur Anwendung gebrachte Verfahren in der That eine sehr wirksame Immunisierung zu leisten vermag. Wie Theiler berichtet, konnte auch im Jahre 1901, als die Rinderpest in Südafrika von neuem auftrat, mit Hilfe der Gallenmethode die Seuche erfolgreich bekämpft werden. Nur zwei Bedenken wurden anfänglich gegen die praktische Brauchbarkeit der Gallenmethode von mancher Seite geltend gemacht. Einmal nämlich sollte die Impfung an sich keinen so völlig gleichgiltigen und gefahrlosen Eingriff darstellen, als ursprünglich angenommen worden war, sondern direkt zur Verbreitung der Seuche führen, dann aber sollte auch der durch die Rinderpestgalle zu erzielende Impfschutz nur von sehr kurzer Dauer sein.

Was zunächst die Impfverluste anlangt, zu denen die Galleimpfung scheinbar geführt hatte, so fanden dieselben bei genauerer Nachprüfung durch Kolle & Turner eine ganz andere Erklärung. Es ergab sich nämlich, dass diese ungünstigen Berichte größtenteils aus stark infizierten Distrikten stammten. In solchen Fällen hatten sich zweifellos unter dem Viehbestande regelmäßig zahlreiche Tiere befunden, welche im Augenblick der Impfung bereits von der Krankheit ergriffen waren, ohne sich vielleicht zunächst durch auffälligere Symptome zu verraten. Solche Tiere wurden thatsächlich also während des Inkubationsstadiums der Krankheit und nicht in normalem Zustande geimpft. Nun besitzt aber die Rinderpestgalle absolut keine heilenden, sondern in ihrer Eigenschaft als aktiv immunisierendes Mittel lediglich prophylaktisch wirksame Fähigkeiten, und es begreift sich daher ohne weiteres, dass unter den angedeuteten Verhältnissen eine Schädlichkeit der Impfung vorgetäuscht werden konnte. Es erkrankten und starben eben die Tiere in derartigen Gebieten trotz der Galleimpfungen, nicht etwa infolge dieses Eingriffes und diese letztere irrtümliche Annahme war wesentlich durch den Umstand veranlasst, dass die Rinder gewöhnlich schon sehr rasch, meist wenige Tage nach der Einspritzung, Zeichen typischer Rinderpest erkennen ließen. Zum Ueberfluss konnten Kolle, Turner und Kohlstock durch Impfung von mehreren Hunderten von Rindern die Kochschen Angaben bezüglich der Unschädlichkeit der Galle erneut über jeden Zweifel sicherstellen. Selbst die Beimischung von virulentem Rinderpestblut zur Rinderpestgalle ist, wie zuerst durch Koch gezeigt, späterhin auch von anderer Seite mehrfach bestätigt wurde, unbedenklich, indem eine solche Mischung nicht imstande ist, bei gesunden Tieren Rinderpest hervorzurufen. Hutcheon hält allerdings eine schädliche Wirkung der Injektion von Rinderpestgalle auch neuerdings noch aufrecht, namentlich in infizierten Herden.

Bezüglich der **Dauer des Impfschutzes** kann auf Grund zuverlässiger Beobachtungen in den verschiedensten Landesteilen Südafrikas mit Sicherheit angenommen werden, dass die Galleimmunität sich auf mehrere Monate zu erstrecken pflegt und unter Umständen selbst 4 bis 6 Monate andauert. Neuere Beobachtungen zeigen, dass in vielen Fällen durch Gallenimpfungen sogar eine jahrelang anhaltende Immunität verliehen werden kann. Es spielen Rassenunterschiede der Rinder hier offenbar eine Rolle. Auch in Indien hat Rogers die Dauer der Galleimmunität im allgemeinen für die gleiche Zeit (4—6 Monate) ausreichend

gefunden. Angaben über Fälle, in denen geimpfte Rinder schon nach 3 Wochen erkrankt sein sollen, stellen vereinzelte Ausnahmen dar und sind offenbar mit der Verwendung mangelhafter, übelriechender, zersetzter oder blutiger Gallensorten zu erklären. Es ist im übrigen, wie KOLLE hervorhebt, in einem Lande, das die Gallenimpfung obligatorisch durchführt, die Dauer der Immunität von relativ geringfügiger Bedeutung, da der Infektionsstoff außerhalb des Tierkörpers offenbar nur kurze Zeit lebensfähig und virulent erhalten bleibt und daher mit dem Aufhören der Krankheitsfälle sehr bald zu Grunde geht. Ein lehrreiches Beispiel dieser Art bieten die Erfahrungen im Basutolande, wo man bei dem Ausbruch der Rinderpest sich veranlasst sah, die KOCHsche Gallenimpfung zur Anwendung zu bringen und im ganzen Gebiete obligatorisch zu machen. Es gelang, hierdurch die Seuche sicher und dauernd auszurotten, da die Immunität von mehreren Monaten eben ausreichte, die Tiere im Lande selbst zu schützen und damit den Infektionsstoff zu beseitigen, während anderseits bei der isolierten und den Verkehr mit der Außenwelt sehr erschwerenden Lage dieses südafrikanischen Gebirgslandes die Möglichkeit einer Neueinschleppung von außen her kaum in Betracht kam.

Anders liegen freilich die Verhältnisse, wenn die Gallenimpfung nicht allgemein und obligatorisch zur Anwendung gelangt, und somit die ungeimpften, der Krankheit ohne weiteres zugänglichen Tiere eine dauernde Gefahr für die geimpften Bestände darstellen. So erklärt es sich wohl, dass z. B. in Deutsch-Südwestafrika die Dauer des durch die Gallenmethode bewirkten Impfschutzes sich zunächst als nicht völlig genügend herausstellte.

b) **Gallenmethode mit Blutnachimpfung (Kohlstock).** Um der Gallenimmunität einen beständigeren Charakter zu verleihen, versuchte man anfänglich wiederholte Galleeinspritzungen zur Anwendung zu bringen (THEILER), dann aber namentlich ein Verfahren einzuschlagen, das zuerst durch KOHLSTOCK in Deutsch-Südwestafrika, später in ähnlicher Weise durch KRAUSE, Distriktsarzt in Bloemfontein, scheinbar mit Erfolg geübt worden war und darin bestand, dass man den Tieren etwa 10—30 Tage nach der Impfung virulentes Rinderpestblut injizierte. Durch diese Blutnachimpfung sollte die einmal erworbene Immunität eine weitere Steigerung und größere Dauerhaftigkeit erhalten. Obwohl die Resultate, über welche KOHLSTOCK zunächst berichtete, in der That sehr zu Gunsten der von ihm dringend empfohlenen Modifikation der Gallenmethode sprachen und die Leistungen der einfachen Gallenimpfung zu übertreffen schienen, machte man in anderen Landesteilen weit weniger günstige Erfahrungen. KOLLE & TURNER konnten aber vor allen Dingen den experimentellen Nachweis erbringen, dass die Voraussetzung des ganzen Verfahrens, wonach die Blutinjektion stets eine Immunitätssteigerung erzeugen solle, in Wirklichkeit eine unzutreffende sei. Die Injektion geringer Mengen virulenten Rinderpestblutes vermag nämlich die später noch näher zu besprechenden spezifischen Blutveränderungen, wie sie im Körper rinderpestimmuner Individuen zur Entwicklung gelangen, in keiner Weise weiter zu steigern. Hieraus darf wohl mit Recht geschlossen werden, dass die Blutnachimpfung die einmal verliehene Gallenimmunität kaum in nennenswerter Weise zu verstärken imstande ist.

Alles in allem hat die eben erörterte Form der Schutzimpfung sich weder im Experiment, noch in der Praxis der einfachen KOCHschen

Gallenmethode überlegen gezeigt und stellt, wenn sie auch an einigen Orten günstige Resultate gezeitigt hat, kaum eine wesentliche Verbesserung des Verfahrens dar.

c) **Impfung mit Glyceringalle (»Edingtons method«).** Edington schlug vor, statt reiner Rinderpestgalle eine Mischung von Galle und Glycerin den Tieren einzuspritzen. Durch den Glycerinzusatz sollte nach seiner Ansicht die Galle in erster Linie ihrer schädlichen, Rinderpest in tödlicher Form hervorrufenden Eigenschaften beraubt werden. Mit dem Augenblick, wo die Voraussetzung, dass reine Rinderpestgalle bedenkliche Erscheinungen hervorrufen könne, als eine irrige erkannt war, musste der Zusatz von Glycerin zunächst schon als überflüssig erscheinen; er erwies sich aber auch, wie Kolle & Turner gezeigt haben, als direkt unzweckmäßig, da das Glycerin infolge seiner stark mikrobiciden Einwirkung auf das empfindliche Rinderpestcontagium die aktiv immunisierende Kraft der Galle ganz erheblich herabsetzt. Auch die später von Edington in Vorschlag gebrachte Blutnachimpfung besserte aus den eben erläuterten Gründen nichts an dem Verfahren. Auch Hutcheon giebt neuerdings an, dass die Glyceringalle in größeren Dosen nur eine kurze passive Immunität, wohl infolge der in ihr enthaltenen spezifischen Stoffe, verleiht und im allgemeinen wenig empfehlenswert ist. Zu dem gleichen Ergebnisse ist man dann an vielen anderen Orten gelangt, und Rogers stellt z. B. nach den in Indien gemachten Erfahrungen der Wirksamkeit der Glyceringalle ein höchst ungünstiges Zeugnis aus. Die weitere Behauptung Edingtons, dass seine Mischung eine Ersparnis an Impfstoff bedeute, hat sich bei eingehender Prüfung ebenfalls als unzutreffend herausgestellt. Es wäre diese Eigenschaft in der That von hoher praktischer Bedeutung gewesen, da das Kochsche Schutzimpfungsverfahren immerhin ein ziemlich kostspieliges ist. Benutzt man die Galle von Tieren, welche einer Spontanerkrankung erlegen sind, so ist freilich das erforderliche Material leicht an den Infektionsherden, wo die Seuche sich ausbreitet, und in ausreichender Menge zu beschaffen. Nach den in Südafrika gemachten Erfahrungen liefern indessen nicht alle an Rinderpest gestorbenen Tiere ein zur Verimpfung geeignetes Material, da die Galle oft durch Blutbeimischung oder Zersetzung unbrauchbar erscheint. Man ist daher vielfach darauf angewiesen, auf den Gallenstationen Tiere mit Rinderpestblut künstlich zu infizieren und, um sicher zu gehen, am 5.—6. Tage nach Beginn des Fiebers zu töten. Um eine genügende Menge von Impfstoff für die Immunisierung von 100 Tieren zu gewinnen, ist es aber nötig, im Durchschnitt 5 Tiere zu opfern. In einzelnen Ländern, wie z. B. in der Türkei, in Indien und auch im Sudan sind für den gleichen Zweck wegen der Kleinheit der dortigen Rinderrassen sogar 10 Tiere erforderlich. Es kommt hinzu, dass nach dem Berichte von Rogers in Indien oft auch religiöse Bedenken die Anwendung der Gallenmethode erheblich erschweren, und viele Stämme eine Tötung ihrer Tiere zum Zweck der Gallegewinnung nicht gestatten würden. Auf ähnliche Verhältnisse weist Kolle bei der Bevölkerung des südlichen Sudans hin. Größere Verbreitung hat die Glycerin-Gallen-Methode nicht gefunden.

2. Passive Immunisierung.

Dass das Blut von Rindern, welche einen Pestanfall überstanden haben, spezifisch immunisierende Eigenschaften erwirbt, ist durch Semmer,

Nencki und seine Mitarbeiter, Theiler & Pitchford, Tokishige-Inigakushi u. a. festgestellt worden. Diese Beobachtungen entbehrten freilich zunächst jeder praktischen Bedeutung, denn abgesehen davon, dass man quantitative Verhältnisse nur ganz oberflächlich berücksichtigte, lauteten die Erfahrungen der genannten Forscher übereinstimmend dahin, dass sehr erhebliche Mengen von Rinderpestserum (50—100—200 ccm) erforderlich seien, um Tieren nur einigermaßen gegen die Impfung mit virulentem Blute Schutz zu verleihen. Dabei erwies sich ein solcher Schutz, wie Theiler & Pitchford bei ihren in größerem Maßstabe ausgeführten Versuchen in Transvaal feststellten, nur im Laboratorium, nicht aber gegenüber der Spontanerkrankung als wirksam. Auch Koch gelangte zu ähnlichen Ergebnissen. Er bestätigte, dass das Blut der gesalzenen Rinder in größeren Mengen thatsächlich eine gewisse Schutzwirkung zu äußern vermag, und zwar gleichgiltig, ob das Serum vorher oder gleichzeitig, gemischt mit infektiösem Blute, dem Versuchstiere injiziert wird. Durch die weitere Feststellung aber, dass eine derartige Mischung von Immunserum und Rinderpestblut nun ihrerseits wieder immunisierende Wirkung ausübt, stärker als das Serum für sich allein, war ein neuer bedeutsamer Gesichtspunkt für die Verbesserung der Serummethode gewonnen worden.

Die nächste Aufgabe musste es freilich sein, die Wirksamkeit des Serums noch erheblich zu verstärken. Theiler & Pitchford injizierten zu diesem Zwecke Rindern, welche eine Spontanerkrankung überstanden hatten, noch zu wiederholten Malen größere Quantitäten virulenten Rinderpestblutes, ehe sie deren Blut bezw. Serum zu Schutzimpfungen verwendeten. Später verfuhren dann Danysz & Bordet in der gleichen Weise. Das so gewonnene Serum sollte schon wesentlich Besseres leisten und in der Dosis von 100—200 ccm sicheren Schutz für die Dauer von mehreren Monaten gewähren, ja selbst Heilkraft besitzen. Kolle & Turner sind unabhängig von den genannten Forschern ganz ähnlich vorgegangen, nur mit dem Unterschiede, dass sie streng systematisch nach den von Ehrlich festgelegten Immunisierungsmethoden verfuhren und durch oft wiederholte regelmäßige Virusinjektionen in steigenden Dosen den Tieren allmählich einen ungewöhnlich hohen Grad von Widerstandsfähigkeit verliehen. Das Blut von Rindern, die schließlich eine Injektion von 3, 4, selbst 5 l vollvirulenten Rinderpestblutes ohne erheblichere Krankheitserscheinungen zu überwinden vermochten, zeigte sich von hoher immunisatorischer Wirksamkeit und äußerte selbst in geringen Mengen von 20 ccm bei erkrankten Tieren sehr erhebliche Heilkraft. Kontrollversuche ergaben, dass normales Rinderpestserum (1000 ccm) völlig unwirksam war. Jedenfalls ist die Thatsache allgemein anerkannt, dass nur durch mehrmalige Injektionen großer Blutmengen bei Tieren, welche eine leichte oder schwere Form der Krankheit durchgemacht haben, sich ein für Schutzimpfungen, sei es zusammen mit virulentem Blute oder ohne dieses, praktisch brauchbares Serum erzeugen lässt. Auf die langsame Steigerung mit kleinen Dosen virulenten Blutes kann man vielleicht ganz verzichten und dafür gleich mit der Injektion von 1 Liter beginnen, denen dann spätere mit 2, 3, 4 und 5 Litern folgen. Nicolle & Adil-Bey schlugen später vor, eine rasche Hochtreibung der Immunität dadurch herbeizuführen, dass man Rindern auf einmal 4—8 Liter virulentes Blut und 25 ccm Serum injiziert. Neuerdings soll sich ihnen für den gleichen Zweck an Stelle des schwer und langsam resorbierbaren Blutes die Benutzung einer

Spülflüssigkeit bewährt haben, welche so gewonnen wird, dass man infizierten Tieren auf der Höhe der Krankheit ca. 6 Liter einer Salz-Peptonlösung intraperitoneal einspritzt und diese Flüssigkeit nach etwa 3 Stunden aus der Bauchhöhle des getöteten Tieres wieder entnimmt. DUDUKALOW empfiehlt eine ähnliche Methode und behandelt die Tiere nach erstmaliger Injektion von Serum und Pestblut mit täglichen Injektionen größerer Blutmengen.

Die Schutzwirkung des hochwertigen Rinderpestserums charakterisiert sich als eine sehr nachhaltige. KOLLE & TURNER fanden, dass geringe Mengen von 10—20 ccm ausreichen, um Tieren für mehrere Wochen Schutz zu verleihen, und dass sich durch die Injektion von 100—200 ccm, sogar eine Immunität von vielen Monaten erreichen lässt. Diese Thatsache bietet sicherlich ein nicht geringes theoretisches Interesse und liefert den Beweis, dass bei Verwendung von Isoimmunkörpern, d. h. eines der gleichen Tierart entstammenden Immunserums, auch die passive Immunität ihres transitorischen Charakters entkleidet werden kann und unter Umständen hinsichtlich ihrer Dauer der aktiven Immunität kaum nachsteht.

Wenn trotzdem die Serumimmunisierung unter praktischen Verhältnissen zu allgemeiner Anerkennung und Anwendung nicht gelangte, so lag dies einfach daran, dass die zur Impfung erforderlichen enormen Serummengen von 150—200 ccm das Verfahren zu einem außerordentlich umständlichen und kostspieligen gestalteten. Immerhin hat man unter kleineren Verhältnissen von der Anwendung des reinen Serums in Südafrika sowohl (KOLLE), wie namentlich auch in der Türkei (NICOLLE & ADIL-BEY, RÉFIK-BEY) und China (ANDERSON) gute Erfolge gesehen. Neuerdings sind in Aegypten von PINCHING-PASCHA, BITTER und DREYER Versuche der Immunisierung mit Serum allein in größerem Umfange angestellt worden, in denjenigen Bezirken, in denen mit Blutkrankheiten infizierte Rinder vorhanden waren.

Die Heilwirkung des Rinderpestserums hat sich in der Praxis vielfach in eklatantester Weise bewährt. Auf einer Reihe von Farmen gelang es KOLLE & TURNER, die stark von der Seuche heimgesuchten Bestände je nach der besonderen Lage der Verhältnisse entweder vollkommen ohne Verluste oder mit einer relativ geringen Mortalität von höchstens 13—15 % zu retten. Ueberall stellte es sich dabei als vorteilhaft heraus, die erforderliche Serummenge auf einmal (40 bis 50 ccm), nicht aber in kleineren verzettelten Dosen, sowie möglichst frühzeitig zu injizieren. Die Beobachtungen NENCKIS und seiner Mitarbeiter haben diese Angaben späterhin vollkommen bestätigt, und auch NICOLLE & ADIL-BEY, welche gleichfalls einer recht frühzeitigen Einspritzung in Form einer einmaligen starken Dosis das Wort reden, rühmen auf Grund reicher Erfahrung die Heilkraft des hochwertigen Rinderpestserums.

Die spezifische Wirkung des Serums ist mit größter Wahrscheinlichkeit auf antiparasitäre Eigenschaften zurückzuführen, also auf die Fähigkeit, den belebten, aber uns freilich noch unbekannten Krankheitserreger selbst anzugreifen und unschädlich zu machen. Von antitoxischen, gegen ein von dem spezifischen Erreger etwa produziertes Krankheitsgift sich richtenden Wirkungen kann dagegen um so weniger die Rede sein, als die Existenz eines löslichen spezifischen Rinderpestgiftes bisher durchaus problematischer Natur und völlig unbewiesen ist. Die Rinderpest stellt somit ein sehr bemerkenswertes Beispiel dar, dass auch

mit einem antiparasitären Immunserum unter Umständen die gleichen Heilerfolge zu erreichen sind, wie mit antitoxischen Serumarten.

3. Kombinierte aktive und passive Immunisierung.

An Stelle der reinen Serumimmunisierung ein kombiniertes aktives und passives Immunisierungsverfahren anzuwenden und damit dem erzeugten Impfschutz größere Beständigkeit zu verleihen, hatte bereits Koch als wünschenswert und möglich erklärt.

a) »**French method.**« Bordet & Danysz suchten dem angedeuteten Ziele dadurch nahezukommen, dass sie Rinder zunächst mit größeren Mengen (100 ccm) defibrinierten Immunblutes impften und nun absichtlich der natürlichen Infektion aussetzten. Dies geschah in der Weise, dass die vorbehandelten Tiere mit anderen, von Rinderpest befallenen zusammengetrieben wurden. Da sich dieser Infektionsmodus nicht als zuverlässig genug erwies, wurde später so verfahren, dass man den Tieren im Anschluss an die Immunblutimpfung oder einige Stunden vorher infektiöses Material in Gestalt von Nasenschleim, Darminhalt u. s. w. erkrankter Tiere direkt in Maul und Nase einstrich. Trotzdem ließ das Verfahren die erforderliche Sicherheit des Erfolges vermissen. Bordet & Danysz hielten reine, d. h. nicht mit Rinderpest infizierte Herden nicht geeignet für ihre Methode, sondern wollten in erster Linie das Immunblut in infizierten Herden bei den im Inkubationsstadium befindlichen oder bereits fiebernden Rindern angewandt wissen. Hutcheon will gerade hiermit die besten Resultate gehabt haben, während andere Tierärzte wiederum in infizierten Herden und bei kranken Tieren schwere Verluste hatten. Hutcheon nimmt an, dass das frische Immunblut besser bei kranken Tieren wirke, namentlich bei intravenöser Injektion, als Serum, steht indessen mit dieser Auffassung allein da. So waren denn die Ergebnisse in der Praxis sehr schwankender Natur, und den äußerst befriedigenden Resultaten in einzelnen Gebieten standen auf der anderen Seite Berichte entgegen, nach denen die Zahl der geretteten Tiere sich nur auf 30—40% belief (Theiler). Als ein ganz besonderer Mangel des Verfahrens muss aber die Benutzung des defibrinierten Immunblutes an Stelle des sonst für derartige Zwecke üblichen Blutserums bezeichnet werden. Abgesehen davon, dass das defibrinierte Blut wenig haltbar ist, außerordentlich leicht der Zersetzung anheimfällt und daher zu weiterer Versendung oder längerer Aufbewahrung gar nicht in Frage kommen kann, wird durch diese Art von Impfung vor allen Dingen eine Uebertragung von Blutkrankheiten, wie Texasfieber, Trypanosoma u. a. in hohem Maße begünstigt. In Anbetracht der ziemlich erheblichen Verbreitung, welche die genannten Infektionskrankheiten gerade in Südafrika, aber auch z. B. in der Türkei neben der Rinderpest gefunden haben, liegt hierin zweifellos wegen der Verwendung der großen Blutmengen eine nicht zu unterschätzende Gefahr.

b) **Simultan-Impfung (Simultaneous-method, Kolle & Turner).** Kolle & Turner schlugen einen anderen Weg ein und vereinigten aktive und passive Immunisierung in der Form gleichzeitiger Serum- und Virusinjektion. Die anfänglich nach dem Vorschlage Kochs geübte Einspritzung fertiger Mischungen von Immunserum und virulentem Rinderpestblute wurde von ihnen später und endgiltig dahin modifiziert,

dass sie Rindern Immunserum und virulentes Pestblut zwar **gleichzeitig, nicht aber gemischt, sondern räumlich getrennt** an verschiedenen Körperstellen injizierten. Am zweckmäßigsten war es dabei, das Rinderpestblut in der Dosis 0,5—1 ccm auf der einen Seite des Tieres einzuspritzen und auf der anderen Seite 10—20—30 ccm des spezifischen Serums.

Die Wertbestimmung des Serums muss für die Ausübung der Simultanmethode mit besonderer Sorgfalt erfolgen. In der Regel genügen für diesen Zweck 12 Tiere, welche in 4 Gruppen von je 3 eingeteilt, die Wirksamkeit des Serums mit der wünschenswerten Sicherheit abzugrenzen gestatten. Diejenige Serummenge, welche sich als ausreichend erweist, die tödliche Wirkung des Rinderpestblutes aufzuheben, andererseits aber noch bei mindestens 2 Tieren der entsprechenden Gruppe eine deutliche Reaktion auftreten zu lassen, wird nach Kolle & Turner als »Titer« des Serums angesprochen und als die für die Simultaninjektionen anzuwendende Dosis bestimmt.

Die Impfung verläuft bei genauer Befolgung der von Kolle & Turner gegebenen Vorschriften ohne irgendwie nennenswerte Schädigungen. Die Impfverluste erreichen kaum die Höhe von 1 % und dürfen somit als ganz unbedeutende bezeichnet werden. Im allgemeinen pflegen etwa 90 % der geimpften Tiere in typischer Weise mit vorübergehendem Temperaturanstieg zu reagieren und damit eine hochgradige und langdauernde Immunität zu erwerben, während nur etwa 10 % keine deutlichen Reaktionserscheinungen darbieten. Wie die genaueren Ermittelungen von Kolle & Turner gezeigt haben, verfügen indessen auch diese letzteren Individuen trotz der scheinbar ausgebliebenen Reaktion stets über einen nicht ganz geringfügigen und mehrere 3—4 Monate häufig noch viel länger anhaltenden Impfschutz. Bemerkenswert ist lediglich, dass nach den Erfahrungen von Kolle & Turner Milchkühe im Anschluss an die Simultanimpfungen in der Milchproduktion erheblich nachlassen oder selbst vollständig versagen, und trächtige Kühe meist abortieren. In diesem letzteren Falle zeigen übrigens die neugeborenen Kälber, soweit sie am Leben bleiben, eine ausgesprochene Immunität gegen Rinderpest, wie denn auch nach anderweitigen Beobachtungen ganz allgemein die erworbene bezw. künstlich erzeugte Rinderpestimmunität sich auf dem Wege der Vererbung den neugeborenen Kälbern mitzuteilen scheint (Kohlstock, Semmer, Nicolle & Adil-Bey).

Die Aufbewahrung bezw. Herstellung der Impfstoffe bereitet bei der Simultanimpfung kaum nennenswerte Schwierigkeiten. Das Rinderpestserum kann durch Zusatz von Karbolsäure (0,5 %) sicher vor Zersetzung geschützt und für lange Zeit haltbar gemacht werden. Theiler fand das Serum noch nach 4 Jahren ungeschwächt wirksam. Auch Bitter berichtet, dass das alte Kimberleyserum seinen Titer, wie die Prüfung mit der Simultanmethode ergab, annähernd noch 4 Jahre lang erhalten hatte. Neuerdings wollen Dschunkowsky & Kupzis das Rinderpestserum auch durch Trocknung mit Erfolg konserviert haben. Um das virulente Rinderpestblut, das nach früheren Ausführungen nur wenige Tage unverändert und in voller pathogener Wirksamkeit haltbar ist, jederzeit frisch zur Verfügung zu haben, empfiehlt es sich, in allen Fällen, wo die Impfstoffe auf weitere Entfernungen verschickt werden müssen, ein von Kolle & Turner vorgeschlagenes Verfahren zur Anwendung zu bringen. Es besteht dieses Verfahren darin, dass man Schafe mit 50—100 bis

200 ccm Rinderpestblut impft und nun nach dem Orte, wo die Impfung vorgenommen werden soll, verschickt. Da Schafe 3–8 Tage nach der Impfung ausnahmslos das Contagium der Rinderpest in vollvirulenter Form in ihrem Blute beherbergen, so kann der Transport selbst über viele Tagesstrecken ohne weiteres vorgenommen werden, und man hat an dem Empfangsorte nur nötig, den Schafen Blut zu entnehmen, um sofort virulenten Infektionsstoff zur Verfügung zu haben; es dient also hier der Tierkörper gewissermaßen als Gefäß zum Transport des virulenten Blutes. Die Gefahr, auf diese Weise etwa eine Verschleppung der Seuche zu begünstigen, ist eine äußerst geringe, da die Ausscheidungen von infizierten Schafen das Contagium nicht zu enthalten pflegen, wie denn auch thatsächlich kaum ein Fall einer Krankheitsübertragung durch diese Art des Transportes bekannt geworden sein dürfte. Auf der anderen Seite bietet die Benutzung des Schafblutes vor der des virulenten Rinderblutes den großen Vorteil, dass eine Uebertragung der bereits erwähnten Blutkrankheiten, wie Texasfieber, Rindermalaria, Lungenseuche, Rindertrypanosomen (Tryp. Theileri) u.s.w. hierbei vollständig ausgeschlossen ist. So hat sich denn die Benutzung von Schafblut unter gewissen Verhältnissen nicht nur in Südafrika, sondern auch in Russland, in der Türkei, sowie in Indien durchaus bewährt.

Die Simultanimpfung hat die großen Erwartungen, welche Kolle & Turner schon auf Grund der ersten Beobachtungen und experimentellen Feststellungen an die praktische Bedeutung dieser Art kombinierter Immunisierung knüpften, in weitem Umfange erfüllt. In der Kapkolonie waren die Erfolge derartig, dass man auf einer in Kapstadt im Juni 1898 unter dem Vorsitz des Ministers für Landwirtschaft abgehaltenen Konferenz den einstimmigen Beschluss fasste, für die Zukunft allein das Kolle-Turnersche Simultanverfahren zur Anwendung zu bringen. Eine genaue Statistik über die ersten 9077 nach der Simultanmethode behandelten Fälle ergab, dass von dieser Zahl nur 128 Tiere = 1,4 % später an Rinderpest starben. Auch in Rhodesia, sowie später im Sudan ist die Simultanmethode an Hunderttausenden von Rindern mit bestem Erfolge ausgeführt worden.

In anderen Ländern, wo man die Methode im Laboratorium oder in der Praxis einer Prüfung unterzog, hat sie gleichfalls volle Anerkennung gefunden. Man hat sich im allgemeinen an die von Kolle & Turner festgelegten Grundsätze gehalten und höchstens kleinere unwesentliche Abänderungen vorgenommen. Nicolle & Adil-Bey halten die Simultanmethode für die beste Art der Schutzimpfung und bestätigen namentlich die Angaben, dass auch bei Ausbleiben der Reaktion die Impfung für längere Zeit ausreichenden Schutz zu gewähren vermag. In ähnlichem Sinne äußern sich Réfik-Bey & Réfik-Bey über ihre Erfahrungen. Im Transbaikalgebiet hat Nikolski mit der Simultanmethode sehr günstige Resultate erhalten. Nencki, Sieber & Wyznikiewicz haben bei ihren auf der Station Iknewi im Gouvernement Tiflis ausgeführten zahlreichen Schutzimpfungen ebenfalls das Simultanverfahren als empfehlenswert erkannt, nur raten sie, das Rinderpestserum erst 2 Stunden nach dem Virus einzuspritzen.

Ob diese letztere Modifikation wirklich eine Vereinfachung darstellt und namentlich auch einen Vorteil gewährt, bedarf wohl noch der Prüfung. Erwähnt sei lediglich, dass bereits früher Hutcheon, der Chef des Veterinärwesens der Kapkolonie, vorgeschlagen hatte, die

Tiere zunächst nur mit virulentem Pestblut und erst 48 Stunden später mit dem Immunserum zu behandeln, dann täglich wiederholt zu messen und mit beginnenden Fiebererscheinungen eventuell nochmals mit einer größeren Serumdosis zu injizieren, ohne dass sich jedoch diese Modifikation des Kolle-Turnerschen Simultanverfahrens irgendwie bewährt hätte.

Nach Rogers hat man auch in Indien mit dem Simultanverfahren gute Resultate erzielt und an manchen Orten der seit Jahren endemischen Seuche Einhalt zu gebieten vermocht. Der Sicherheit wegen empfiehlt Rogers, vom 4. Tage an bei den geimpften Tieren Temperaturmessungen vorzunehmen und alle diejenigen Individuen, welche ohne Reaktion sind, nach 10 Tagen mit virulentem Blut (10 ccm) nochmals nachzuimpfen. Auch Jobling spricht sich auf Grund der auf den Philippinen gesammelten Erfahrungen in günstigem Sinne über die Simultanmethode aus und hält gleichfalls die Blutnachimpfung unter den von Rogers vorgeschriebenen Bedingungen für zweckmäßig.

Auch Lingard hat bei seinen Versuchsreihen in Muktesar und bei zahlreichen Prüfungen des in Muktesar hergestellten Serums die Angaben von Kolle & Turner über die Simultanmethode durchaus bestätigen können.

Es soll allerdings nicht unerwähnt gelassen werden, dass für die Anwendung der Simultanmethode Schwierigkeiten entstehen können, wenn der Immunisierung Tiere unterworfen werden, welche latent mit Blutkrankheiten infiziert sind, z. B. mit Texasfieber, ostafrikanischem Küstenfieber u. s. w. In diesem Falle können durch die kombinierte Wirkung der milden Rinderpestattacke und der infolgedessen aufflammenden Blutkrankheit große Impfverluste entstehen. Man wird diese entweder in den Kauf nehmen müssen oder das Serum allein anwenden, da nach den Feststellungen von Kolle & Turner durch große Dosen desselben ja eine mehrmonatliche Immunität den damit injizierten Rindern verliehen wird.

Schlussbemerkungen.

Nach alledem müssen wir für die Praxis als gute und zuverlässige Schutzimpfungsmethoden die Kochschen Gallenimpfungen und die Kolle-Turnerschen Simultaninjektionen betrachten, und zwar beide Methoden wohl am zweckmäßigsten in der von den genannten Forschern gegebenen Form, ohne jede weitere Abänderung. Die Kochsche Methode erscheint vor allem brauchbar beim ersten Auftreten der Seuche in einem Lande, da hier der erforderliche Impfstoff, die Rinderpestgalle, stets sofort zur Hand ist, Tiere zur Serumgewinnung aber noch fehlen und die Herstellung wirksamen Rinderpestserums mehrere Monate in Anspruch nehmen würde. Unter diesen Verhältnissen, zu Beginn einer Epidemie, wo es sich darum handeln muss, in erster Linie die infizierten Bezirke gegen die noch nicht befallenen durch rasche Bildung einer »Immunzone« abzugrenzen und damit das Weiterschreiten der Rinderpest nach Möglichkeit aufzuhalten, dann aber auch Zeit für die Serumpräparation zu gewinnen, werden die Gallenimpfungen fraglos imstande sein, hervorragende Dienste zu leisten. Bei weiterer Ausbreitung der Seuche, sowie namentlich in solchen Ländern, in denen die Rinderpest sich schon seit längerer Zeit endemisch eingenistet hat, wäre für die Bereitung hochwirksamen Rinderpestserums Sorge zu tragen und das

letztere zum Zwecke der KOLLE-TURNERschen Simultaninjektionen in den noch nicht von der Seuche heimgesuchten Distrikten anzuwenden. Von dem Serum allein, also nicht in der kombinierten Anwendung mit virulentem Rinderpestblut, wäre zweckmäßigerweise nur in gewissen Ausnahmefällen Gebrauch zu machen, nämlich bei der Immunisierung von Milchkühen und trächtigen Tieren, sowie namentlich in allen denjenigen Fällen, wo Rinder als bereits infiziert anzusehen sind, oder gar schwerere Krankheitserscheinungen darbieten, die Impfung also direkt zu Heilzwecken vorgenommen werden muss. Ferner ist die Anwendung des Serums allein geboten bei Viehbeständen, welche mit Blutkrankheiten dauernd latent infiziert sind.

Wenn man nur die eine oder andere Methode systematisch anwendet, wird man die Rinderpest in den von ihr heimgesuchten Ländern wirksam bekämpfen und die Seuche ausrotten können, wie das z. B. in Südafrika 1897/98 der Fall war.

Litteratur.

ANDERSON, Outbreak of cattle plague in China. Ind. med. gaz., vol. 36, ref. Baumgartens Jahresber., 1901, Bd. 17.

Annual report of the imperial bact. for the year 1898—1899. Calcutta, 1899.

BITTER, Bulletin quarantenaire 1903.

CARRÉ & FRAIMBAULT, Note sur la contagiosité de la peste bovine au porc. Ann. Pasteur, 1898, t. 12, p. 848.

DIECKERHOFF, Geschichte der Rinderpest und ihre Litteratur. Berlin, 1890, Enslin.

DSCHUNKOWSKY & KUPZIS, Ueber die Bereitung des trockenen Antirinderpestserums. Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 36.

DUDUKALOW, Die Rinderpestschutzimpfungen als Mittel z. Bekämpfung d. Rinderpest (russisch). Ref. Baumgartens Jahresber., 1900, Bd. 16.

FRIEDBERGER & FRÖHNER, Lehrb. d. spez. Path. u. Ther. Stuttgart, 1900, Enke.

GERLACH, Die Rinderpest. Hannover, 1867, Schmorl & v. Seefeld.

HUTCHEON, Rinderpest in South-Africa. The journ. of compar. path. London, Dec. 1902.

JOBLING, Prelim. report on the study of rinderpest of cattle and carabaos in the Philippine Islands. Manila 1903.

KOCH, R., Berichte über seine in Kimberley gemachten Versuche bezüglich Bekämpfung der Rinderpest. Kap der guten Hoffnung, Agrikulturdepartement.) Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, Nr. 13/14. — Ders. Bericht über seine in Kimberley ausgeführten Experimentalsstudien zur Bekämpfung der Rinderpest. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 15 u. 16. — Ders. Reiseberichte. Berlin, J. Springer, 1898.

KOHLSTOCK, Die sanitären Maßnahmen gegen die Rinderpest in Südwestafrika. Deutsches Kolonialbl., Jahrg. 8, 1897, Nr. 22, 15. Nov., ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, Nr. 24/25, S. 787. — Ders. Die Bekämpfung der Rinderpest in Deutsch-Südwestafrika. Deutsche militärärztl. Ztschr., 1898. Ref. Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 45, S. 724.

KOLLE, W., Weitere Studien über Immunität bei Rinderpest. Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 25. — Ders., Beiträge zur Klärung der Frage über die Wirkungsweise der Rinderpestgalle. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30, S. 33. — Beiträge zur Serotherapie. Berl. klin. Woch., 1899, Nr. 24. — Ders., Rinderpest. Ergebnisse d. allgem. Pathol. u. s. w. von LUBARSCH & OSTERTAG 1901. (VI. Jahrg., 1899.)

KOLLE, W. & G. TURNER, Ueber den Fortgang der Rinderpestforschungen in Kochs Versuchsstation in Kimberley. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 50 u. 51. — Dies., Ueber Schutzimpfungen und Heilserum bei Rinderpest. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, S. 309.

KRAUSE, Zur Kochschen Rinderpestimpfung. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 39, S. 630.

LINGARD, Reports to the Indian Government. Governments Printings.

MABERLY, The Rinderpest in South-Africa. The Lancet, 1898, 5. Nov.

MENSE, cit. nach SOBERNHEIM, S. 286.

NENCKI & SIEBER, Zur Aetiologie der Rinderpest. St. Petersburger Arch. f. Veterinärwiss., H. 7. S. 309, (Ref. Baumgartens Jahresber., Bd. 12, 1896, S. 691.

NENCKI, SIEBER & WYZNIKIEWICZ, Untersuchung über die Rinderpest. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, Nr. 13. — Dies., Ueber die Rinderpest. Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 24. — Dies., Recherches sur la peste bovine. Arch. des scienc. biol., St. Pétersbourg, 1898, t. 6, p. 374 et 1899, t. 7, p. 303. — Dies., Die Immunisation gegen die Rinderpest nach den im Institut für experimentelle Medizin in St. Petersburg und auf der Station »Iknewi« im Gouvernement Tiflis gesammelten Erfahrungen. Arch. intern. de pharmacodyn., vol. 5, fasc. 5 et 6.

NICOLLE & ADIL-BEY, Études sur la peste bovine. Ann. Pasteur, 1899, 1901, 1902.

NIKOLSKI, Schutzimpfung bei Rinderpest (russisch). Ref. Baumgartens Jahresber., 1901, Bd. 17.

RÉFIK-BEY, Modifications leucocytaires dans la peste bovine. Ann. Pasteur. 1902.

RÉFIK-BEY & RÉFIK-BEY, La peste bovine en Turquie. Ann. Pasteur, 1899, t. 13, p. 596.

REINHARD, Bemerkungen zu Kochs Berichten. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 12. p. 324. — Ders., Zuschriften aus Prätoria an die Münch. med. Woch., 1897, Nr. 34, S. 953, u. Nr. 37, S. 1033.

ROGERS, Experiment. Unters. über d. verschiedenen Methoden d. Schutzimpfung u. s. w. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900, Bd. 35. — Ders., Report on an experiment. investigation of the methods of inoculation ag. Rinderpest etc. Calcutta. 1900.

SEMMER, Aetiologie der Rinderpest und die Bekämpfung dieser Seuche. Deutsche Ztschr. f. Tiermed., Bd. 22, S. 32. ref. Baumgartens Jahresber., 1896, Bd. 12, S. 689.

SOBERNHEIM, Neuere Forschungen auf dem Gebiete der Rinderpest. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1900, Bd. 4.

TARTAKOWSKI, Zur Empfänglichkeit der Kamele für einige Infektionskrankheiten. Journ. d. russ. Gesellsch. f. Volksgesundheitspflege. St. Petersburg, 1899. Ref.: Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, Nr. 9, S. 279. — Ders., Contributien à l'étiologie de la peste bovine. Arch. des sciences biolog. (St. Pétersbourg), 1896, t. 4, Nr. 3, p. 295.

THEILER, Rinderpest in Südafrika. Schweizer Arch. f. Tierheilkunde, Bd. 39. S. 49. ref. Baumgartens Jahresber., 1897, Bd. 13, S. 689. — Ders., Rinderpest in Südafrika. Schweizer Arch. f. Tierheilk., 1897, Bd. 39, S. 49. — Ders., Experimentaluntersuchungen über Rinderpest. Schweizer Arch. f. Tierheilk. 1897, Bd. 39, S. 193. — Ders., Blutserum immuner Tiere im Kampf gegen die Rinderpest. Deutsche tierärztl. Woch., 1898, Nr. 24. — Ders., Das Wiedererscheinen d. Rinderpest u. d. Erfolge d. Schutzimpfung i. Südafrika. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1901, Bd. 13.

TOKISHIGE-INIGAKUSHI, Derzeitige Resultate von Immunisirungsversuchen gegen die Rinderpest. Berl. tierärztl. Woch., 1897, Nr. 27.

WORONZEW & ECKERT, Die Rinderpest bei Schafen und Ziegen (russisch). Beilage zum Journal f. öffentl. Veterinärmed. 1896. Ref. Baumgartens Jahresber., 1896, Bd. 12, S. 692.

Zuschrift aus Senekal (Oranje-Freistaat) an die Münch. med. Woch., 1897.

XXXVIII.

Lyssaimmunität.

Von

Prof. Dr. E. Marx,
Stabsarzt in Frankfurt a. M.

Wenn es die Aufgabe dieser Abhandlung in erster Linie sein soll, über Lyssaimmunität zu berichten, so erscheint es doch notwendig, dieser Arbeit einige einleitende Worte über Pathologie und Symptomatologie der Lyssa vorauszusenden, welche in das Studium der Lyssaimmunität einführen. Glücklicherweise ist diese furchtbare Krankheit heutzutage in Deutschland in einem großen Teil gänzlich zum Schwinden gebracht und dort, wo sie sich noch findet, gegen frühere Zeiten ganz erheblich vermindert. Aus diesem Grunde verfügen in Deutschland nur relativ wenige Aerzte über eigene Beobachtungen über den Verlauf der Lyssa bei Tieren und Menschen. Im Interesse dieser großen Mehrheit schien es dringend geboten, das Wissenswerteste über die Geschichte, die Pathologie, die Anschauungen über das Wutvirus u. s. w. der ausführlichen Besprechung der Lyssaimmunität vorauszusenden.

Allgemein Geschichtliches.

Ueber das erste Auftreten der zur Zeit fast in der ganzen Welt verbreiteten Tollwut sind wir nicht orientiert, jedenfalls reicht es wohl in vorgeschichtliche Zeiten zurück. Die erste Andeutung über die Tollwut ist vielleicht in jener Stelle der Ilias zu sehen, in welcher Homer Hector von Teucrus einen wütenden Hund nennen lässt; mit Sicherheit ist Aristoteles die Hundswut bekannt, wenn auch nur das Auftreten derselben bei Tieren. »Die Hunde sind der Wut unterworfen, sie macht sie rasend; alle Tiere, die sie beißen, werden ebenfalls wütend, der Mensch ausgenommen.« Die erste größere Monographie über die Lyssa ist erst aus dem ersten Jahrhundert nach Chr. überliefert, und zwar in den Büchern über medizinische Dinge von Celsus. Dieser Autor, dessen Werke bekanntlich Kompilationen sind, berichtet nicht nur über die Lyssa humana, sondern giebt auch Anweisungen zur Verhütung derselben und zur Behandlung der ausgebrochenen Krankheit.

Dass in diesem fast 350 Jahre umfassenden Zeitraum zwischen Aristoteles und Celsus aber die Erkenntnis, dass auch der Mensch der Lyssa unterworfen ist, schon lange Eingang gefunden hatte, das beweisen Citate

in den Schriften des CAELIUS AURELIANUS und des GALEN, welche sich auf Autoren berufen, die etwas früher als zwei Jahrhunderte v. Chr. gelebt hatten, wie ARTEMIDOR von SIDA und ANDREAS von KARISTE und andere. Diesen war es bereits bekannt, dass Erkrankungen an Tollwut auch beim Menschen vorkommen.

Was seit dieser Zeit bis fast zum 18. Jahrhundert geschrieben worden ist, ist teils ein Auszug aus den Werken der römischen Schriftsteller, teils, soweit es sich besonders auf andere therapeutische Maßnahmen als dort vorgeschlagen bezieht, mit wenigen Ausnahmen Produkte eines ganz unglaublichen Aberglaubens. So sei hier nur die Therapie des AVICENNA erwähnt, welcher so viel Kanthariden gab, bis blutiger Urin entleert wurde. Den Blutgerinnseln wurde die Form von kleinen Hunden angedeutet: es seien wirkliche Hunde, die sich durch das Gift im Menschen entwickelten, und die durch das Mittel abgetrieben würden.

Erst Ende des 17., Anfang des 18. Jahrhunderts erhielt die Tollwutlitteratur wissenschaftlichen Wert. Wenn auch hier oft noch gut Beobachtetes und kritisch Verarbeitetes mit Phantastischem sich mischt, wie in der Abhandlung von ROUGEMONT, so sind doch manche Werke aus dieser Zeit als mustergiltig zu bezeichnen, wie die von KRÜGELSTEIN und von FABER. Gleichzeitig mit diesen erschienen experimentelle Arbeiten, wie sie in Deutschland vor allem HERTWIG und PRINZ lieferten, bis dann die Arbeiten und Entdeckungen PASTEURS ein Fundament für die moderne Wutlitteratur schufen.

Litteratur.

Umfassende Litteraturangaben dieser Periode siehe in:

ROUGEMONT, J. C., Abhandlung von der Hundswut. Uebersetzt von Wegeler. Frankfurt a. M. 1798.
KRÜGELSTEIN, F. C. K., Die Geschichte der Hundswut. Gotha 1826.
FABER, W. E., Die Wutkrankheit der Tiere und des Menschen. Karlsruhe 1846.
MARX, K. F. H., Ueber das Vorkommen und die Beurteilung der Hundswut in alter Zeit. 1872, Bd. 13 der Abhandlungen der Kgl. Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen.

Herkunft und natürliche Uebertragung der Wut.

Die Tollwut ist offenbar primär eine Krankheit des Hundegeschlechtes. Der tolle Hund ist die Grundursache für alle Tollwutinfektionen. Empfänglich für die Wut scheinen aber alle Tiere zu sein, wenn sie nur Gelegenheit haben von wutkranken Hunden gebissen zu werden. Sie ist eine Infektionskrankheit. Ein spontanes Auftreten der Tollwut ist ganz ausgeschlossen.

Diese jetzt ganz selbstverständlich klingende Behauptung hat erst in den letzten Decennien allgemeine Anerkennung gefunden, wenn sie thatsächlich auch durchaus nicht neu ist. Dass eine Infektion in den meisten Fällen die Ursache für eine Wuterkrankung abgab, war natürlich schon von alters her bekannt. Aber daneben nahm man stets noch eine spontane Entstehung an, welche auf die mannigfachsten Ursachen zurückgeführt wurde. An erster Stelle wurde hier die Nichtbefriedigung des Geschlechtstriebes, Hitze, Durst, schlechte Pflege u. s. w. genannt. Diese Annahme erschien um so sicherer, als Autoritäten wie z. B. HERTWIG und PRINZ experimentell das spontane Auftreten festgestellt haben wollten. Es sei hier übrigens bemerkt, dass die Lehre von der reinen Infektiosität von vereinzelten Seiten schon längst aufgestellt war. Besonders

ist hier Blaine (1820) zu erwähnen, welcher entschieden dafür eintrat, dass die Lyssa nur von wutkranken Tieren oder Menschen auf gesunde übertragen werden könne und niemals von selbst entstehe.

Der Uebertragungsmodus kann ein verschiedener sein, wenn natürlich auch meist der Biss eines tollen Tieres die Infektion verursacht. Gleich vorausgreifend sei hier erwähnt, dass das Virus ausschließlich durch den Speichel (wenn man von der Milch absieht) ausgeschieden wird. Es ist deshalb aber auch ohne weiteres verständlich, dass auch andere Wege des Zustandekommens einer Infektion durch das lebende Tier möglich sind, so z. B. durch Lecken eines an der Wut erkrankten oder einige Tage vor dem Wutausbruch stehenden Hundes — denn auch zu dieser Zeit findet sich das Virus im Speichel —, wenn der Speichel in eine Wunde oder Schrunde der Haut gelangt.

Da sich das Virus der Wut auch in inneren Organen findet, vornehmlich im Zentralnervensystem, so kann unter gegebenen Verhältnissen auch die Obduktion oder die Zerlegung eines an der Lyssa zu Grunde gegangenen Tieres eine Infektion zur Folge haben.

Eine Infektion vom Verdauungskanal aus tritt nicht ein, falls sich nicht Wunden an den Lippen u. s. w. vorfinden.

Sitz des Wutvirus im Organismus des erkrankten Individuums.

In Bezug auf diese Frage lassen sich die Organe und Sekrete in drei Gruppen zusammenfassen. Die erste umfasst die Organe und Sekrete, die sich stets als virulent erweisen, welche also entweder Sitz des Wutvirus und Ort der Vermehrung desselben sind, oder mit denen das Wutvirus den erkrankten Organismus verlässt. Hierher gehört das Zentralnervensystem, und zwar sowohl das Gehirn wie das Rückenmark, die Speicheldrüsen und der Speichel.

Das Wutvirus ist dann nicht in allen Fällen, aber doch hin und wieder noch in folgenden Organen und Sekreten nachgewiesen worden: Nebennieren, Thränendrüsen (Bombici), Glaskörper (Högyes), Harn- und Hodensekrete (Bouchard), Lymphe (Galtier, Roux), Milch (Nocard) und vor allem in den peripheren Nerven (Roux). Dass es in den letzteren relativ häufig zu beobachten ist, erklärt ohne weiteres die noch auseinanderzusetzende Verbreitungsweise des Virus im Organismus des Infizierten. In der Spinal- und Ventrikelflüssigkeit kommt es vor (Högyes), doch nicht konstant (Wyssokowitsch).

Niemals ist das Virus gefunden worden in der Leber, der Milz, dem Blut und dem Humor aqueus.

Die Angaben über Virulenz der Muskeln sind mit großer Vorsicht aufzunehmen, da sie von vielen Seiten nicht bestätigt worden sind, und da es äußerst schwierig ist mit Muskelsubstanz ohne jede Spur von Nerven, die das Virus enthalten können, zu arbeiten.

Dass das Virus sich am Ort der Infektion längere Zeit halten kann, beweist ein Fall von Pace, der bei einem an Lyssa zu Grunde gegangenen neunjährigen Kinde in der Narbe der zur Infektion führenden Wunde das Virus nachweisen konnte.

Schließlich sei hier erwähnt, dass wohl infolge des Fehlens des Infektionsstoffes im Blut auch bei menschlichen und tierischen Föten

das Virus meist nicht nachweisbar ist (vergl. CASPER). Nur vereinzelte Autoren berichten über den zustande gekommenen Uebergang des Virus auf den Fötus (PERONCITO & CARITÀ, LOIR).

Die Wut der Tiere.

Alle Säugetiere sind offenbar für die Lyssa empfänglich. Namentlich bei den vierfüßigen Haustieren ist vor allem Wut mehr oder weniger häufig beobachtet worden. Ferner ist Wut bei Hühnern beschrieben worden. Allerdings liegen aus den letzten Jahrzehnten Mitteilungen über das natürliche Vorkommen von Wut bei Hühnern nicht vor. Empfänglich sind sie allerdings, wie bei der Besprechung der künstlich erzeugten Wut noch erwähnt werden wird.

Die Wut der Tiere und auch der Menschen ist in ihren Symptomen durchweg gleich, wenngleich die letzteren naturgemäß entsprechend den Rasseneigentümlichkeiten in Einzelheiten etwas variieren. Es genügt daher, die Symptome der Erkrankung der Hunde an Wut zu kennen, um sich ein Bild von der Wut der übrigen Tiere zu machen.

Man unterscheidet zwei Formen der Wut, die rasende und die stille Wut.

Die rasende Wut des Hundes verläuft in 5—8 selten 10 Tagen. Sie setzt mit einem Prodromal- oder melancholischem Stadium ein. Dieses ist charakterisiert durch ein verändertes Benehmen des Tieres, welches sich oft mürrisch und verdrossen zeigt. Häufig wird abnormer Juckreiz in der Narbe der Wunde, die zur Infektion geführt hat, beobachtet. Außerdem zeigt sich bei den meisten eine Veränderung des Geschmackes. Der Hund verschmäht seine Lieblingsspeisen und verschlingt unverdauliche Gegenstände, wie Holz, Glas, Eisen u.s.w. Messungen der Temperatur ergeben leichte Temperatursteigerungen. Dies Stadium dauert $1/2$—2 Tage.

Das nun eintretende Irritations- oder maniakalische Stadium wird meist eingeleitet durch einen Drang zum Entweichen. Die Hunde legen in diesem Stadium oft Strecken bis zu 100 km zurück. Beherrscht wird es durch die so gefährlichen Krampf- und Wutanfälle, in denen der Hund alles beißt, was ihm entgegenkommt. Ganz charakteristisch ist die Veränderung der Stimme, die in dieser Zeit eintritt. Diese ist ein eigentümliches langgestrecktes Heulen, welches so pathognomisch ist, dass es, wer es einmal gehört hat, wohl niemals wieder vergisst und an dem Klang allein die Diagnose Wut mit großer Wahrscheinlichkeit stellen kann. Die Dauer dieses Stadiums ist 3—4 Tage.

Im dritten Stadium, dem paralytischen oder Endstadium, geht der Hund an allgemeinen Lähmungen, oft bis zum Skelett abgemagert, zu Grunde. Die Lähmungen beginnen am Unterkiefer, der schlaff herabhängt, gehen dann auf die Hinterhand über, bis schließlich der hin und her taumelnde Hund zu Boden sinkt und verendet.

Die stille Wut ist offenbar eine stärkere Infektion oder eine solche mit einem stärkeren Virus. Sie dauert nur 2—3 Tage. Das Stadium der maniakalischen Erregtheit fällt hier ganz aus oder ist nur für Stunden vorhanden, sonst ist der Wutverlauf derselbe, nur abgekürzt, wie bei rasender Wut.

Die Wut der Vögel ist nach den Mitteilungen von FRIEDBERGER & FRÖHNER in ihrem Verlauf als analog mit dem der rasenden Wut beschrieben worden. Verfasser erscheint das Vorkommen der Wut bei Vögeln überhaupt nicht ganz sicher. Es wird auch von autoritativer tierärztlicher Seite wie von NOCARD und von CASPER entschieden angezweifelt.

Die Inkubation ist bei allen Tieren sehr verschieden, sie schwankt zwischen ca. 2 Wochen bis zu mehreren Monaten.

Das Virus haftet nicht bei allen gebissenen Tieren, sondern es entgeht ein Teil stets der Wut. So konnte Renault ermitteln, dass von 99 gebissenen Tieren (Hunde, Pferde, Schafe) nur 67 % erkrankten.

Was die Prognose der Wut anbetrifft, so ist sie als fast stets zum Tode führend zu bezeichnen. Högyes giebt allerdings an, dass unzweifelhafte Fälle von spontaner Heilung beim Hunde beobachtet sein sollen, doch gehörten solche sicher zu den allergrößten Seltenheiten.

Die Tollwut der Menschen.

Die Uebertragung des Wutvirus auf den Menschen erfolgt in bei weiten den meisten Fällen durch den Biss toller Hunde. Relativ häufig wird in Deutschland dann noch Infektion durch tolle Katzen beobachtet. In den östlichen Ländern sind dann noch Uebertragungen durch den Biss toller Wölfe nicht ungewöhnlich. Letztere Verletzungen zeichnen sich naturgemäß durch Schwere und Ausdehnung aus und es resultiert schon aus diesen Momenten allein die hohe Infektionsgefahr, die grade Bissen toller Wölfe zukommt.

Uebertragungen durch Bisse von wutkranken Wiederkäuern sind selten; meist handelt es sich hier um Verletzungen, die bei der Behandlung dieser Tiere, besonders bei dem Eingießen von Arzneien, an der Hand durch Reißen an den Zähnen acquiriert werden. Bissverletzungen sind dann auch noch durch wutkranke Schweine und Pferde beobachtet worden. Es ist ja schließlich auch selbstverständlich, dass durch alle Tiere, die der Tollwut unterworfen sind, Lyssaübertragungen zustande kommen können. Bemerkenswert scheint es aber zu sein, dass nur ein Fall von Wutübertragung durch den wutkranken Menschen bekannt ist (Palmirski & Karlowski). Hier war die Wut durch Kuss oder Biss beim Coitus in den ersten Tagen der Krankheit übertragen. Die Furcht vor Ansteckung durch wutkranke Menschen war es, die in früheren Zeiten die barbarische Behandlung Wutkranker veranlasste, die oft bis zur Tötung Kranker durch Verbluten ging.

Der Tollwut eigentümlich ist die ihr zukommende meist relativ lange Inkubationszeit. Im allgemeinen kann man sagen, dass die Inkubationszeit zwischen 20 und 60 Tagen schwankt.

Extrem lange Inkubationen werden gelegentlich beobachtet, besonders nach der Schutzimpfung. So berichten über Wutausbruch nach 6 Monaten Beck, nach 7 Monaten Kasparek & Tenner und nach 20 Monaten Rees & Rowland; Inkubation von 14 Monaten bei einem Nichtgeimpften hatte Limares festgestellt.

Die Angaben über die Empfänglichkeit des Menschen für die Infektion schwanken in weiten Grenzen. Faber giebt zwei Statistiken. Die eine bezieht sich auf 194 Gebissene, von denen 19 = 18,27 % erkrankten, die andere auf 145 mit einer Erkrankungszahl von 28 = 19,3 %. Bei kleineren Zahlen von Gebissenen werden oft die von diesen Werten abweichendsten Werte festgestellt; so ermittelte Hunter bei 21 von ein und demselben wutkranken Hund gebissenen Menschen die Mortalität auf nur 5 %. Kurimoto fand in einer Epidemie in Nagasaki eine Mortalität von 31,34 %, in anderen Jahren aber nur 10,34 % und 17,64 %. Ganz offenbar spielt die Virulenz des infizierenden Virus hier eine erhebliche

Rolle; anders lassen sich diese Abweichungen überhaupt nicht erklären. Aus diesem Grunde scheint es unstatthaft, Verletzungen, die von ein und demselben Hund herrühren, statistisch bewerten zu wollen, da sie keinen Durchschnitt für die Wutinfektion überhaupt geben.

Aus Ungarn teilt Högyes folgende Daten mit.

In der Zeit vom 1. November 1885 bis Juni 1888 starben von 470 unbehandelten 44 = 9,3 %, von den Behandelten erkrankte übrigens keiner. In der Zeit von 1890—1895 starben von 985 Gebissenen, die sich nicht einer antirabischen Behandlung unterworfen hatten, 14,94 %. Högyes giebt demnach die Durchschnittszahl der Erkrankungen auf 15 bis 16 % der Fälle an.

Die niedrigsten Zahlen hat wohl Kirchner in Deutschland berechnet. »In der Zeit vom 1. Januar 1891 bis zum 31. Dezember 1901, also innerhalb der letzten 11 Jahre, sind in Preußen 1453 Personen von tollen bezw. tollwutverdächtigen Tieren gebissen worden. Von diesen sind 38 = 2,32 % an Tollwut gestorben.« Diese Zahlen weichen völlig von allen anderen ab. Da aber bis vor kurzem keine Meldepflicht für Todesfälle an Tollwut, ebenso wie für Verletzungen durch tollwütige Tiere bestand, so kann die Statistik nicht als absolut einwandsfrei angesehen werden. Immerhin beweist sie aber das, dass im großen und ganzen die Mortalität sich unter den von Högyes angegebenen Zahlen in Preußen gehalten hat. Nimmt man einen Mittelwert an, so kommt man auf ca. 6 bis 10 %, der wohl der Wahrheit ziemlich nahekommen wird.

Die Wut der Menschen ist in ihren Symptomen von der der Tiere nicht zu unterscheiden und verläuft entweder als rasende oder in seltneren Fällen als stille Wut.

Auch hier geht dem Wutausbruch ein Prodromalstadium voraus, charakterisiert durch Sensationen in der Wunde, Temperatursteigerungen und Veränderungen der Psyche.

Die Wut setzt dann meist bei einem Versuche, Flüssigkeit zu trinken, ein. Diese exquisite Wasserscheu ist eins der charakteristischsten Symptome der Lyssa humana. Jeder Versuch des Trinkens ist unmöglich, da er stets heftige Schling- und Atemkrämpfe reflektorisch hervorruft. Diese Erregbarkeit steigert sich fortgesetzt, so dass auf der Höhe der Krankheit nicht nur der Anblick oder die Vorstellung von Wasser, sondern auch jede Berührung und der kleinste Luftzug zum Hervorrufen der Krämpfe ausreicht. Die Temperatur ist fieberhaft gesteigert. Handelt es sich um die rasende Wut, so werden die Krämpfe allgemeiner und immer heftiger. Das Bewusstsein ist aber nur zeitweise leicht getrübt. Der Mensch stirbt entweder in einem Krampfanfall oder es bildet sich noch das paralytische Stadium aus, und es erliegt der Mensch völlig gelähmt der Wut.

Handelt es sich um die paralytische Wut, so treten die anfänglichen Schlingkrämpfe bald sehr in den Hintergrund und es stellen sich die zum Tode führenden Lähmungen ein.

Die Krankheitsdauer ist 3—6 Tage, und es endigt die ausgebrochene Lyssa stets mit dem Tode. Allerdings wird über einen Fall berichtet, bei dem während der Pasteurschen Schutzimpfung sich echte Wutsymptome eingestellt haben sollen, die am 5. Tage schwanden (Lebell & Vesesco).

Pathologische Anatomie der Lyssa.

Die makroskopisch sichtbaren Veränderungen sind inkonstant und bieten im allgemeinen nichts Charakteristisches dar. Bei Hunden, die an Lyssa zu Grunde gegangen sind, fällt meist die große Abmagerung des Kadavers auf. Das Blut ist dick und teerartig. Im Magen und im Darmkanal werden vielfach auf der Höhe der Schleimhautfalten stehende Blutungen gefunden, die meist im Magen am schönsten ausgeprägt sind. Auch die Meningen zeigen sich hyperämisch, wie auch das Gehirn und Rückenmark selbst. Blutstrotzend erweisen sich dann noch die Speicheldrüsen. Neben diesen absolut doch nicht charakteristischen Befunden ergiebt die Sektion wutkranker Hunde in der Regel noch ein Merkmal, welches, wenn vorhanden, im Zusammenhang mit der Krankengeschichte meist eine sichere Diagnose zulässt: es ist nämlich der Verdauungstractus meist völlig leer von normalem Speisebrei, dafür aber angefüllt mit unverdaulichen Sachen, wie Steine, Holz, Haare anderer Hunde u. s. w.

Von Bedeutung ist die Vermehrung der Leukocyten in dem zirkulierenden Blute (Babes) und in dem Lungensaft an Tollwut gefallener Tiere (Courmont). Der Lungensaft gefallener Tiere weist im Mittel 46% polynukleäre Leukocyten auf, während bei Lyssa der Leukocytengehalt im Mittel 85% beträgt und bis zu 95% gefunden wird.

Häufig wird Nephritis gefunden. Der Urin weist Eiweiß auf. Diagnostischen Wert sprechen einige Autoren den bei Herbivoren besonders in der Lyssa regelmäßig beobachteten Ausscheidungen von Zucker zu (Nocard, Rabieux & Nicolas). Acetonurie wurde festgestellt.

Jedenfalls sind am Charakteristischsten, wenn auch nicht stets absolut eindeutig, die feineren Veränderungen am Zentralnervensystem, auf die hier nur kurz eingegangen werden kann. v. Rátz fasst die Angaben Babes, dem in erster Linie das Verdienst zukommt, die feineren anatomischen Veränderungen, in Anschluss und in Weiterentwicklung der Arbeiten von Schaffer u. a., studiert und für die Diagnostik verwertet zu haben in folgenden Werten zusammen:

»Nach Babes ist die histologische Untersuchung des Markes der beißenden Tiere das beste Mittel zur raschen Diagnose der Wutkrankheit. Im Bulbus und im Marke der tollwutkranken Hunde liegen die chromatischen Substanzen des Zellprotoplasmas zentral oder peripherisch. Die Zellen zeigen vaskuläre Degeneration, oft Verschwinden der chromatischen Elemente und Verlust der Ausläufer. Die Zellkerne lassen progressive Veränderungen bis zum Verschwinden des Kernes erkennen. Die perivaskulären Räume sind erweitert, die Nervenzellen können embryonäre Elemente enthalten, sowie auch kleine, bräunliche, hyaline, teilweise metachromatische Körperchen, von einer blassen Zone umgeben. Manche Nervenzellen sind von embryonären Elementen ganz umgeben und erscheinen als Knötchen, die Babes als Wutknötchen bezeichnet. Auch die Blutgefäße zeigen Veränderungen im Bulbus, indem sie erweitert erscheinen und teilweise von Leukocytenthromben versperrt oder mit den Leukocyten ähnlichen Zellen erfüllt sind, die aber kleine, braune, metachromatische, hyaline Körnchen enthalten. Aus diesen thrombosierten Blutgefäßen entstehen oft Blutungen. Außerdem ist in gewissen Fällen die ganze graue Substanz von embryonären Zellen ganz infiltriert, so dass man eine akute Entzündung vor sich hat.«

Derartige Infiltrations- und Entzündungserscheinungen spielen sich nun nicht nur in dem Zentralnervensystem ab, sondern, wie es van Gehuchten

& Nelis zeigten, auch in den Ganglien des sympathischen Geflechtes. Als besonders charakteristisch sind von diesen Autoren die Veränderungen im Halsganglion bezeichnet worden. Kryjanowsky fand entsprechend ausgedehnte Veränderungen in den Nervenganglien des Herzens.

Für die Diagnose sind aber die verschiedenen Veränderungen des Nervensystems verschieden zu bewerten. An der diagnostischen Bedeutung der Babesschen Wutknötchen wird heute wohl kaum noch gerüttelt, wenn diese im einzelnen auch nichts ganz Spezifisches darbieten.

Der diagnostische Wert der Veränderungen der Halsganglien wird dagegen von vielen Seiten angezweifelt. So konnte Babes zeigen, dass an einem Hund, der die charakteristischen Veränderungen des Zentralnervensystems völlig ausgeprägt und in hohem Maße aufwies, nur minimale Veränderungen am Halsganglion nachweisbar waren. Wenn nun das Fehlen der Veränderungen bei Hunden, die an der Wut zu Grunde gegangen sind, auch sonst nicht beobachtet wurde, so ist es doch ganz sicher, dass, im Gegensatz zu den Babesschen Wutknötchen, während der ersten Perioden der Wut die Veränderungen in den Ganglien vermisst werden. So sagt denn auch Nocard, dass das Fehlen der Veränderungen bei einem nach dem Biss getöteten Hunde auch nicht das geringste beweist.

Von vielen Seiten ist dann darauf hingewiesen worden, dass diese Veränderungen auch sonst vorkommen. So hat sie Beck bei normalen Hunden gefunden, Vallée als Altersveränderungen bei Hunden.

Zu erwähnen wäre dann noch, dass Bosc bei Syphilis und Schafpocke im Zentralnervensystem Veränderungen fand, die denen der Wut ähneln, und ebenso Gobel in den Halsganglien in analoger Weise.

Das Virus und seine biologischen Eigenschaften.

Die Aetiologie der Lyssa kann heute noch nicht als aufgeklärt angesehen werden. Es ist selbstverständlich, dass in der bakteriologischen Aera zahlreiche Untersuchungen angestellt worden sind, um hier Licht zu schaffen; lag es doch auf der Hand, dass man es hier mit einem belebten und noch dazu sicher nicht allzu kleinen Lebewesen zu thun haben musste. Nichts aber von dem, was bis in die jüngste Zeit hinein als Wuterreger angesprochen wurde, konnte einer ernstlichen Kritik standhalten.

Ob neuere Untersuchungen, die von Negri in dem Golgischen Laboratorium angestellt sind, dazu berufen sind, das Dunkel, welches über dem Erreger der Tollwut liegt, zu lichten, erscheint unsicher. Bis jetzt sind nun aber Nachprüfungen von anderer Seite nicht erschienen, und es kann daher auch nur einfach über das von Negri Mitgeteilte berichtet werden, ohne dass es möglich ist ein kritisches Urteil zu fällen.

Negri fand in allen von ihm untersuchten Fällen von Tollwut, sowohl experimentellen wie natürlichen Infektionen, im Zentralnervensystem mit besonders reichlicher Konzentration in der Gegend des Ammonshorns, eigentümliche Gebilde, die er für Protozoën anspricht. Der Durchmesser dieser Gebilde schwankt zwischen 1—27 μ, doch sind mittlere Formen um 5 μ herum am häufigsten. Die Form dieser Gebilde ist rundlich, oval, elliptisch oder auch grob dreieckig mit abgerundeten Ecken; sie finden sich teils extra-, teils intracellulär.

Dieselben sind nicht strukturlose Massen. In ihrem Innern finden sich kleinere Gebilde, die sich im Schnitt schwächer färben, und durch ein glänzendes Aussehen auffallen. Man gewinnt den Eindruck, dass sie aus zwei Teilen bestehen, einem zentralen und einem peripheren, und dass sie von einer doppeltkonturierten Membran umgeben sind. Ihre Größe schwankt zwischen weiten Grenzen. In den größeren Formen finden sie sich in der Zahl von 20—30, in den kleineren Formen sind nur 2—4 vorhanden. Besonders schön sind sie auch in ihrer Struktur im ungefärbten Präparat zu sehen.

Wie schon erwähnt beobachtete Negri diese Gebilde im Schnitt und zwar bei Färbung nach Man und im Zupfpräparat bei Essigsäurezusatz.

Negri stellte ferner fest, dass diese Formen nach der intraokulären Impfung von Kaninchen mit einem Virus, das die Kontrollen stets am 18.—19. Tage tötete, am 13.—14. Tage nachweisbar und am 15. Tage zahlreich vorhanden waren.

Derartige Gebilde finden sich nach Negri ausschließlich bei lyssakranken Tieren, niemals aber sonst. Thatsächlich gelang ihm dann auch die Stellung der Diagnose Wut auf Grund der diese Verhältnisse nur berücksichtigenden histologischen Untersuchung in einwandsfreier Weise anscheinend bei einem großen Material, welches ihm verschiedene Anstalten von denen ihnen zur experimentellen Feststellung eventuell vorhandener Wut eingesandten Hunden zur Verfügung stellten. Nur in vereinzelten Fällen bestand eine Differenz zwischen seiner Diagnose und der, welche das Impfexperiment gegeben hatten, und weiß Negri hier die Differenz durch besondere Umstände erklärlich zu machen.

Alles in allem scheinen diese Untersuchungen zum mindesten wohl beachtenswert zu sein, wenn man vorläufig selbstverständlich noch nicht wird umhin können, sich reserviert zu verhalten, und abzuwarten, was denn die Nachprüfungen bringen werden.

Da das Virus sich nun im Zentralnervensystem in einem Zustande findet, der dem einer Reinkultur vergleichbar ist, und wir in der diagnostischen Impfung ein so überaus feines Reagenz für das Vorhandensein des Virus überhaupt und in der schwankenden Inkubationszeit für eine eventuell teilweise Vernichtung oder Abschwächung des Virus haben, so ist dasselbe in seinen biologischen Eigenschaften aufs beste bekannt.

Was nun zunächst die Widerstandsfähigkeit des Virus gegen äußere Einflüsse anbetrifft, so ist dasselbe ziemlich resistent gegen die meisten Eingriffe. Heim giebt folgende Uebersicht über die Widerstandsfähigkeit des Virus gegen Chemikalien, Wärme, Kälte u. s. w.

»Es vernichten die Virulenz:

Chemikalien.

1 prom. Sublimat binnen 2—3 Stunden (Babes).
1 proz. Karbolsäure » 2—3 Stunden (Babes).
5 proz. Karbolsäure, 1 proz. Kreolin, 10 proz. Kupfersulfat, 5 proz. Salicylsäure in 5 Minuten (De Blasi & Travali).
70 proz. Alkohol in 24 Stunden (Celli).
Formalindämpfe in 15—45 Minuten (Catterina). Magensaft nach 24 stündiger Wirkung, abschwächend schon nach 13 Stunden (Centanni).

Kälte. Ist ziemlich unwirksam:

— 16° bis — 35° schaden der Virulenz nicht, schwächen sie höchstens ab. Das Mark einer bei — 10° bis — 25° aufbewahrten Kaninchen-

leiche fand JOBERT noch nach 10 Monaten virulent, ein bei — 4° bis 4° gehaltenes Virus erwies sich nach 5 Monaten infektionsfähig (VIALA). Eine bei — 4° aufbewahrte Suspension von dem Rückenmark eines Hundes war nach FROTHINGHAM sogar noch nach einem Jahr und 10 Monaten vollvirulent.

Wärme. Bei Luftabschluss und im Dunkeln hält sich die Virulenz:
bei 23° 28—33 Tage,
» 35° 20—22 Tage; sie erlischt aber
» 45° in 24 Stunden,
» 50° in 1 Stunde (CELLI),
52—58° in 1/2 Stunde (HÖGYES),
» 60° sehr schnell (ROUX).

Licht. KEMPNER fand Virus fixe nach einer 3wöchentlichen Reise, während der er es in Glycerin eingebettet bei sich geführt und etwa 20 Tage dem Licht und der Sonne ausgesetzt hatte, nicht mehr virulent im Gegensatz zu dem dunkel gehaltenen Kontrollmark.

Röntgenstrahlen. Sie töten nach den Versuchen von FRANTZIUS das Virus nicht ab, doch war eine Verlängerung der Inkubationszeit zu bemerken, wenn die Strahlen nicht weniger als eine Stunde eingewirkt hatten.

Fäulnis. Der Infektionsstoff hält sich länger in eingescharrten Kadavern, als in solchen die an der Luft faulen; die beobachtete Frist schwankte. Nach GALTIER bleibt die Virulenz in Kadaver 15 bis 45 Tage erhalten; TRAVALI & BRANCALEONE beobachteten während dieser Zeit eine fortschreitende Abnahme der Virulenz, dagegen will DI MATTEI in einem 8 Monate eingescharrt gewesenen Hundekadaver noch volle Virulenz gefunden haben.

Von besonderem Interesse für die Lyssaimmunisierung ist die Widerstandsfähigkeit des Virus gegen erhöhte Temperaturen und gegen Glycerin, welches für Monate das Virus zu konservieren imstande ist. Da auf diese beiden Faktoren sich Methoden der Immunisierung aufbauen, soll eine ausführlichere Besprechung dieser Verhältnisse erst weiter unten gegeben werden.

Erwähnt sei dann noch die von BOKAI und SZILAGYI ermittelte stark abtötende Wirkung des Chlors, welches in ganz schwachen Lösungen das Virus augenblicklich vernichtet, und der Formoldämpfe (CATTERINA).

Das Virus hat ferner die Eigentümlichkeit mit fast allen bekannten Infektionserregern gemeinsam, dass es offenbar primär in seiner Virulenz schwankt und sich in ihr experimentell verändern lässt, und zwar lässt sich die Virulenz erhöhen wie auch abschwächen.

PASTEUR war der erste, dem es gelang, die Virulenz des Virus, wie sie sich in dem Zentralnervensystem eines an Lyssa zu Grunde gegangenen Hunde vorfindet, zu erhöhen. Das originäre Wutvirus wurde von PASTEUR das Virus der Straße oder auch kurz Straßenvirus genannt. Wird mit diesem Virus ein Kaninchen subdural infiziert, so erkrankt es in der Regel nach einer Inkubationszeit von 2—3 Wochen. Werden nun von diesem Tier systematische Weiterimpfungen an Kaninchen ausgeführt, so reduziert sich die Inkubationszeit immer mehr, um schließlich bei den ursprünglichen Versuchen PASTEURS nach der ca. 50. Passage sich auf 6 Tage zu verkürzen. Es sei hier übrigens bemerkt, dass HÖGYES zeigte, dass durch Verwendung kleinerer Tiere sich die Anzahl derselben zur Erzielung der herabgesetzten Inkubationszeit von 6 Tagen erheblich herabsetzen lässt. Noch schneller kommt man zum Ziele, wenn man nach dem Vorgang von BABES das Virus des Hundes

1mal durch Kaninchen, und dann 1—3mal durch Meerschweinchen schickt. Dieses Virus, welches sich nicht weiter steigern lässt, sondern welches diese Inkubationszeit nun konstant beibehält, nannte Pasteur im Gegensatz zu dem Straßenvirus Virus de passage oder Virus fixe.

Andererseits lässt sich das Virus aber auch abschwächen. So zeigte Pasteur, dass bei fortgesetzten Passagen durch Affen schon in der 3. Generation die Inkubation des Virus, an Kaninchen geprüft, sich erheblich verlängert hat. Ebenso schwächt ab bezw. vernichtet das Virus die Passage durch Hühner (Kraus).

Sehr merkwürdig ist die von Celli & Zuppi mitgeteilte Thatsache, dass Straßenwut bei Impfung von Hund zu Hund allmählich an Virulenz verliert, so dass von der 10. Passage schon nicht mehr rasende Wut erzeugt wird, und schließlich die Infektiosität des Virus überhaupt erlischt.

Pasteur teilte dann mit, dass die Virulenz durch Austrocknen im Sinne einer Abschwächung verändert wird. Auch zeige Virus, das dem Einfluss der Fäulnis oder von Desinfizientien ausgesetzt war, eine verlängerte Inkubationszeit. Bei der Trocknung und in manchen anderen Fällen handelt es sich aber offenbar nicht um eine Abschwächung des Virus, sondern nur um eine Verminderung der unbekannten Wuterreger. Das beweisen vor allem Versuche von Högyes mit verdünntem Virus.

Högyes zeigte nämlich, dass eine »Abschwächung« im Sinne der von Pasteur durch Austrocknen erzielten sich auch sehr einfach dadurch erreichen lässt, dass vollvirulentes Wutgehirn systematisch verdünnt wird. Verdünnungen im Verhältnis 1 : 10000 erweisen sich bei subduraler Infektion als nicht mehr infektiös, Verdünnungen 1 : 5000 töten nur einen Teil der Tiere, und wenn man Konzentrationen von 1 : 1000—1 : 250 verimpft, so erhält man Tollwut mit abgestufter Inkubationszeit, je nach dem Konzentrationsgrade des verimpften Virus. Dass hier nun aber keine Virulenzabschwächung des Virus eingetreten war, das beweist der Umstand, dass bei Weiterimpfung das Virus mit der richtigen Inkubationszeit des vollvirulenten zu töten imstande ist. Dieser letztere ausschlaggebende Vorgang tritt natürlich immer dann ein, wenn nur eine solche scheinbare Abschwächung vorliegt. Diese Angaben würden dafür sprechen, dass in solchen Fällen, also auch bei der Trocknung nach Pasteur, es sich nicht um eine Virulenzabschwächung, sondern nur um eine Verminderung der Menge des Wuterregers handelt, und die verlängerte Inkubationszeit weiter nichts ist, als der Ausdruck einer schwachen Infektion mit sehr wenig Virus.

Zu den wenigen Ausnahmen, bei welchen thatsächlich Abschwächung vorliegt, gehören die von Tizzoni & Centanni, von Babes & Telasescu durchgeführten systematischen Versuche der Beeinflussung des Virus durch den Magensaft. Hier ist nicht nur die Inkubation bei den mit einem so behandelten Virus infizierten Tieren eine verlängerte, sondern es zeigen auch die weiteren Passagen, dass eine thatsächliche Abschwächung eingetreten ist.

Auf die Abschwächung bezw. die Vernichtung des Wutvirus durch das Serum immuner und nicht immuner Tiere sei an dieser Stelle noch nicht weiter eingegangen, da diese Thatsachen zu eng mit der Frage der Immunität selbst verknüpft sind.

Ein gewisses Licht auf die Größe des Erregers werfen die Untersuchungen von Remlinger & Riffat Bey. Diese Autoren zeigten, dass das Virus Filter von gewisser Korngröße passiert. So geht es, aller-

dings nur unvollkommen, durch Filter Berkefeld V, während es Chamberland F und Berkefeld W und N nicht passiert. Diese gewisse Filtrierbarkeit des Virus ist durch SCHÜDER bestätigt, der hierin übrigens einen gewichtigen Einwand gegen die Untersuchungen NEGRIS sieht. Die Möglichkeit der Filtration des Virus ist übrigens, wie REMLINGER zeigte, praktisch von Wichtigkeit, weil es so sicher gelingt, hochfaule Gehirne verimpfbar zu machen.

Die Fortpflanzung des Virus im Organismus.

Es kann als ganz sicher und feststehend angenommen werden, dass die Verbreitung des Wutvirus in erster Linie durch die Nervenbahnen stattfindet. Diese Anschauung ist durch eine große Menge von Thatsachen gesichert worden, die vornehmlich auf den Experimenten von PASTEUR und DI VESTEA & ZAGARI beruhen. Die beweisenden Thatsachen seien wie folgt zusammengefasst.

1. Durch Injektion von Virus in die Nerven lässt sich mit Sicherheit Wut erzeugen (BABES, DI VESTEA & ZAGARI), ja es genügt sogar, dass die Schnittfläche von größeren Nerven mit etwas Wutgehirnemulsion angefeuchtet wird (HÖGYES).

2. Bei Impfungen in den Nervus ischiadicus beginnen die Lähmungserscheinungen am Bein der Infektion, die spinalen Symptome gehen den cerebralen voraus und umgekehrt bei Impfung in der vorderen Extremität (DI VESTEA & ZAGARI).

3. Auch bei subduraler Infektion zeigen sich die Nerven überhaupt (PASTEUR) oder doch mindestens an ihrer Austrittsstelle aus dem Rückenmark (BABES) infektiös.

4. Wird in den Ischiadicus geimpft, so wird das Lendenmark früher virulent als die Medulla oblongata (DI VESTEA & ZAGARI).

5. Wird bei Impfung in den Ischiadicus dieser zentral durchschnitten und kauterisiert, tritt häufig keine Infektion ein (DI VESTEA & ZAGARI).

6. Wird bei Infektion in die untere Extremität das Rückenmark durchschnittten und stückweise reseziert, so wird nur das Mark unterhalb der Durchtrennung virulent gefunden, das verlängerte Mark ist frei vom Virus (DI VESTEA & ZAGARI).

7. Bei Fällen von Lyssa humana finden sich die schwersten anatomischen Läsionen des Rückenmarkes in der Gegend des Lendenmarkes, wenn die Infektion an der unteren Extremität erfolgte, und bei Infektion von der oberen Extremität in der Eintrittsstelle der hier in Betracht kommenden peripheren Nerven (SCHAFFER).

8. Das Virus geht von der infizierten Seite durch das Zentralnervensystem in langsam verlaufenden Fällen auf die Nerven der anderen Seite des Körpers über, so dass diese sich virulent erweisen, während die Nerven der infizierten Seite ihre Virulenz bereits eingebüßt haben. In akut verlaufenden Fällen sind nur die Nerven an der Seite der Infektion virulent (ROUX).

9. Injektion des Virus an möglichst nervenfreien Stellen führt bei Vermeidung von Verletzung größerer Nervenstämme nicht zur Infektion. So ist eine rationell ausgeführte Infektion von Virus in die Bauchhöhle z. B. selbst in den größten Dosen ungefährlich (HELMANN, MARX).

10. Blut von wutkranken Tieren ist stets unvirulent. In der Lymphe und den Lymphdrüsen fand Helmann niemals, Roux in den Lymphdrüsen in ganz vereinzelten Fällen das Virus.

11. Eine Infektion von der Blutbahn aus gelingt zwar leicht bei Hunden und Kaninchen, dagegen ist bei den Herbivoren, die an und für sich mindestens ebenso empfänglich für das Virus, wie die Hunde sind, eine Infektion durch intravenöse Applikation des Virus nicht möglich (Galtier, Nocard, Roux u. a.).

Aus allen diesen Gründen geht mit Sicherheit hervor, dass die Leitung des Virus durch die Nervenbahnen zum Zentralnervensystem nicht nur erfolgen kann, sondern die Regel ist. Diese erklärt dann wohl auch mit die Länge der Inkubationszeit und vor allem die prognostisch nach der größeren oder kleineren Entfernung vom Zentralnervensystem so verschieden zu bewertenden Infektionsstellen.

Dass aber unter Umständen wenigstens eine teilweise und zeitweise Fortleitung des Virus auf dem Wege der Blut- oder Lymphbahnen sehr wohl denkbar ist, ist natürlich nicht zu bestreiten. Dass eine solche Verbreitung wohl dann sicher eintritt, wenn es sich um künstliche Infektionen so z. B. mit mehreren Kubikcentimetern Emulsion in die Rückenmuskulatur eines Kaninchens handelt, bedarf keiner weiteren Worte, denn man kann die Resorption und das Verschwinden der deponierten Massen verfolgen. Verfasser kann es aber nicht als zutreffend bezeichnen, wenn versucht wird (Schüder) aus Resultaten, die solche Versuche ergeben, einen Schluss auf den normalen Verbreitungsmodus des Virus zu ziehen.

Dass eine Verschleppung des Virus durch den Blutstrom eintreten kann, ist, wie schon oben erwähnt, dadurch allein bewiesen, dass es möglich ist manche Tierarten durch intravenöse Injektion zu infizieren. Eine weitere Stütze findet diese Anschauung vielleicht auch in den Versuchen, das Virus am Ort der Infektion durch Aetzen oder Brennen zu vernichten. So zeigte Babes, dass es bei Infektion von Hunden in Kopfwunden nur durch Ausbrennen spätestens 5 Minuten nach der Injektion gelingt, diese zu retten. Dass es sich hier aber möglicherweise doch auch nicht um einen schnellen Transport auf dem Wege des Blut- oder Lymphstrom handelt, dafür sprechen vielleicht analoge Experimente anderer Autoren. Helmann stellte fest, dass Kaninchen, die durch subkutane oder intramuskuläre Injektion des Virus in den Schwanz infiziert worden waren, noch durch eine 11—20 Stunden später erfolgende Amputation desselben gerettet werden konnten. Bombici & Calabrese kamen zu ähnlichen Resultaten bei intraokulärer Impfung gleichfalls am Kaninchen. Wurde das Auge innerhalb der ersten 24 Stunden enukleïert, so wurden die Tiere gerettet, zum Teil sogar noch bei Entfernung des Auges nach 36 Stunden.

Angesichts dieser verschiedenen Befunde wird man gut thun, sich bis zu einem gewissen Grade auf den Standpunkt von Högyes zu stellen, der eine doppelte Leitung, sowohl durch die Nerven wie auf dem Wege des Gefäßsystems annimmt, allerdings mit der Einschränkung, dass sicher in den allermeisten Fällen nur die Nervenleitung eine Rolle spielt, und dass diese es zum großen Teile ist, welche das pathologische Bild der Lyssa bedingt.

Die experimentelle Wut und die Methoden der Wutübertragung.

In erster Linie handelt es sich um die Wut des Kaninchens. Die experimentelle Wut, wie man sie an Hunden oder anderen Haustieren hervorruft, weicht in nichts natürlich von den Symptomen ab, wie sie die natürliche Infektion ergiebt.

Die Wut der Kaninchen verläuft in der Regel unter dem Bild der stillen Wut; ganz besonders trifft dies zu für die durch Virus fixe erzeugte Wut, während bei Impfung mit Straßenwut auch rasende Wut eintritt, und dann solche Tiere auch aggressiv werden und Bissverletzungen hervorrufen. Da es sich naturgemäß hier immer nur um Verletzungen handelt, die in Laboratorien vorkommen, und die dann sofort in Behandlung genommen werden, sind Uebertragungen von Wut durch Kaninchen auf Menschen nicht beobachtet worden.

Die Inkubationszeit der Straßenwut wird von allen Autoren als eine recht schwankende angegeben, entsprechend einmal der natürlichen Variabilität der Virulenz, dann aber auch bezüglich der Menge des zur Infektion benutzten Virus. Bei subduraler Infektion ist letztere als nahezu gleich anzusehen, da stets mit einem großen Multiplum der einfach tödlichen Dose geimpft wird. Hier schwankt die Inkubation in der Regel zwischen 2—3 Wochen, doch werden sowohl erhebliche Verkürzungen beobachtet (Schüder in einem Fall 9 Tage) wie auch ebenso exzessive Verlängerungen (Verf. konnte in einem Fall eine Inkubationszeit von fast einem Vierteljahr konstatieren). Immerhin sind solche von der Regel abweichenden Inkubationen bei subduraler Infektion recht selten. Dass die Quantität des Impfstoffes in Verbindung mit dem Ort der Impfung die Inkubation bedeutend beeinflusst, zeigte Konrádi. Dieser Autor impfte 3 Kaninchen am skarifizierten Oberschenkel mit Parotissaft eines tollen Hundes. Diese gingen an Lyssa zu Grunde nach 186, 217 bezw. 313 Tagen!

Zu Beginn der zweiten Woche stellt sich bei normalem Wutverlauf von ca. 3 Wochen, wie Babes feststellte, ein prämonitorisches Fieber ein. Die ersten sichtbaren Zeichen bestehen in einer eigentümlichen Veränderung der Physiognomie der Kaninchen, die kaum zu beschreiben ist, und nur durch den Anblick und das Beobachten vieler Fälle erlernt werden kann. In der Regel treten dann Lähmungen der hinteren Extremität zunächst in ganz leichter Weise auf. Der Gang der Tiere ist taumelnd und sie lassen sich leicht umwerfen. Dann kommt ein Stadium der Erregung, welches meist sich nur in einer gewissen Unruhe und in Kieferkrämpfen zeigt, gelegentlich aber, wie bemerkt, zu Wutanfällen führt. Die Lähmungen schreiten weiter fort, es kommt zu einer vollständigen Parese der hinteren Gliedmaßen, so dass die Tiere sich nur noch kriechend fortbewegen können, bis schließlich auch die Lähmung die vorderen Extremitäten ergreift und die Tiere nach 4—5tägiger Krankheit in einer sich meist lang hinziehenden Agone zu Grunde gehen. Der Verlust an Körpergewicht ist ein enormer, die Hälfte des Tieres betragend (Högyes). In manchen Fällen ist das Bild insofern abweichend, als die erste Lähmung die vorderen Gliedmaßen ergreift, und sehr bald Opisthotonus eintritt, der sonst erst beim Ende der Krankheit sich einstellt.

Bei Impfungen mit Virus fixe tritt das Fieber schon in der ersten Hälfte des 4. Tages ein (Högyes), am 6. Tage gewöhnlich treten die nervösen Erscheinungen, Erregtheit und dann beginnende Lähmung auf, am 7. Tage ist

das Krankheitsbild voll entwickelt, und liegen die Tiere bereits völlig gelähmt auf der Seite. Der Tod erfolgt gewöhnlich nach 3tägiger Krankheit.

Dass sich bei Vögeln Wut erzeugen lässt, haben, in Bestätigung der alten Untersuchungen Galtiers und Pasteurs, Kraus & Clairmont gezeigt. Sowohl durch Straßenwut wie durch Virus fixe lässt sich bei Hühnern, Gänsen, Enten und jungen Tauben Wut erzeugen. Raben, Falken und alte Tauben sind refraktär, doch lassen sich alte Tauben durch Hungernlassen empfänglich machen.

Die Inkubation ist verschieden, 10—14 Tage und darüber betragend. Die Krankheit verläuft als paralytische Wut, fängt mit Ataxie, dann Paresen an und endigt mit Paralyse der Extremitäten und des Halses. Die Krankheit endet meist nach 14 Tagen mit dem Tode, doch kommt in seltenen Fällen unter allmählichem Rückgang der Erscheinungen Spontanheilung vor.

Die **Methoden der Wutübertragung** auf Kaninchen sind sehr verschieden, und zwar kommen vorzüglich folgende in Betracht.

1. Die subkutane Impfung.
2. Die intramuskuläre Impfung.
3. Die intraokuläre Impfung.
4. Die Impfungen in das Zentralnervensystem:
   a) subdurale Impfung,
   b) intracerebrale Impfung:
      α) vom Schädeldach aus,
      β) von Auge und Nase aus,
   c) intracerebrale (lumbale) Impfung.

Ueber die subkutane Impfung ist nichts weiter zu sagen. Die Technik ist selbstverständlich; da aber der Erfolg kein sicherer ist, so ist sie im allgemeinen zu verwerfen.

Die intramuskuläre Impfung wird am besten durch Injektion in die lange Rückenmuskulatur ausgeführt. Galtier hält sie nicht für absolut sicher, doch muss Verfasser dem widersprechen. Sie ist von ihm in einer sehr großen Anzahl von Fällen angewandt worden, und hat stets die Erkrankung herbeigeführt. Allerdings gab Verfasser stets eine sehr große Menge Gehirnemulsion, 3—5 ccm zu beiden Seiten der Wirbelsäule. In dieser Form ist sie sicher, und kann besonders dem Praktiker für etwaige diagnostische Impfungen warm empfohlen werden. Sie bietet überdies den Vorteil, dass auch schon angefaultes Material, was subdural sicher Meningitis erzeugen würde, entweder so oder nach Zusatz von Karbol verwandt werden kann. Bei letzterer Methode ging Verfasser so vor, dass er die Verreibung des zur Impfung dienenden Gehirns an Stelle von Kochsalzlösung oder Bouillon mit 1 proz. Karbollösung vornahm, und dann die Emulsion 24 Stunden im Eisschrank stehen ließ.

Die intraokuläre Impfung ist gleichfalls sehr einfach auszuführen. Man fixiert das Auge durch Fassen des Musculus rectus superior mit einer Pinzette. Dann sticht man die Kanüle der mit der Emulsion gefüllten Spritze mit einem kurzen Ruck durch die Cornea hindurch, lässt einige Tropfen des Kammerwassers abfließen, setzt nun die Spritze auf und injiziert langsam die Kammer wieder anfüllend nach. Johne und Kraus sprechen diese Methode als völlig sicher bei Virus der Straße wenigstens an, während sie Nocard überhaupt für nicht zuverlässig hält. Sicher ist, dass sie bei Anwendung von Virus fixe häufig nicht zur Infektion führt.

Ist das Material verfault, so verbietet sich die intraokuläre Injektion, da dann in der Regel eine Panophthalmie, die durch sekundäre Sepsis zum Tod führt, eintritt.

Das günstige Urteil von JOHNE, der keinen Grund für die grundsätzliche Bevorzugung der intrakraniellen Impfung anerkennt, rechtfertigen übrigens seine eigenen Mitteilungen nicht. So berichtet z. B. dieser Autor über die im Jahre 1902 in seinem Institut vorgenommenen diagnostischen Impfungen wie folgt:

»Ausschließlich intraokulär wurden 29 der eingesandten Hundegehirne verimpft. In 6 Fällen blieben beide Impftiere lebend, in 15 Fällen starben beide an Wut, in 8 Fällen nur 1, während das andere am Leben blieb. (Im Original nicht gesperrt gedruckt.)

Rechnet man die 6 Fälle à 2 Tiere in denen beide am Leben blieben ab, so verbleiben 46 Tiere die sicher mit Wut geimpft waren. Von diesen erkrankten 38 = 83%, während 8 = 17% am Leben blieben. Wenn überhaupt und gar 17% der Tiere ausfallen können, so ist nach Ansicht des Verfassers nicht die Garantie gegeben, dass von 2 geimpften Tieren stets mindestens 1 an Wut erkranken muss. Diese Erfahrungen sprechen also wohl im Sinne NOCARDS und lassen die intrakranielle Impfung als der intraokulären bei weitem überlegen erscheinen.

Die erste Stelle wird immer die Impfung in das Zentralnervensystem und zwar die ursprüngliche PASTEURsche Methode der subduralen Impfung und die sie in etwas modifizierende intracerebrale von ROUX einnehmen.

Die Technik ist für Kaninchen und mutatis mutandis für andere Tiere die folgende:

Nach Fixierung des Tieres, die am schnellsten und einfachsten auf dem MALASSEZschem Brett erfolgt, wird die Kopfhaut neben der Mittellinie des Kopfes von der Höhe des hinteren Augenwinkel bis zur Höhe des Ohrensatzes gespalten. Durch Kratzen mit dem Messer oder einem Schaber wird der Knochen vom Periost entblößt. Die Anbohrung des Schädels geschieht, wenn Trepanation beabsichtigt wird, wie solche bei der subduralen Impfung erforderlich ist, am besten mit einer Handtrephine von einem Kronendurchmesser von 6 mm. Schwerfällige komplizierte Instrumente, wie sie von mancher Seite hier angewandt werden, bieten nur Nachteil. Sehr bequem ist die ganze Manipulation, wenn man sich zweier Trephinen bedient, von denen nur eine mit dem zentralen Metalldorn armiert ist. Sobald die Krone gefasst hat, wird gewechselt und die Ausbohrung mit der dornlosen Trephine vollendet. Mit einem Häkchen kann man das ausgebohrte Stück entfernen, wenn es nicht gleich von selbst folgen sollte. Die Injektion erfolgt mit einer PRAVAZschen Spritze, die mit einer gebogenen Kanüle armiert ist. Diese wird zwischen Dura und Gehirn nach vorn etwas geschoben, und es werden unter langsamen Druck ca. 0,2 ccm injiziert. Der Ueberschuss fließt dann beim Herausziehen der Kanüle ab. Die Wunde wird mit einigen Nähten geschlossen und kollodiert. Achtet man einigermaßen auf die Regel der Aseptik und Antiseptik, so wird man niemals die in älteren Schilderungen so gefürchteten meningealen Eiterungen erleben. Verfasser kann sich nicht entsinnen unter mehr als 1000 Impfungen, sobald frisches steriles Material zur Anwendung kam, wie es bei allen Injektionen von Virus fixe der Fall ist, derartige Zufälle erlebt zu haben.

Einfacher als diese für den einigermaßen Geübten alles in allem höchstens 3 Minuten in Anspruch nehmende kleine Operation ist die intracerebrale schließlich auch nicht. Man geht hier so vor, dass man mit einem Drillbohrer die Lamina externa des Schädels anbohrt und dann mit der Kanüle den Rest des Knochens durchstechend direkt in das Gehirn geht und einige Tropfen injiziert.

Trotzdem so wahrlich kein Bedürfnis vorlag diese Methoden der direkten Gehirnimpfungen zu modifizieren, ist doch kürzlich eine weitere Abänderung vorgeschlagen und zwar von Dawson und etwas später von Oschida. Diese Autoren injizieren durch das Foramen opticum in das Gehirn. Verfasser vermag bei diesen Methoden keinen Vorteil zu erblicken, wohl aber den Nachteil, dass der Ungeübte sicher und der Geübte vielleicht gelegentlich nicht in das Gehirn kommt. Weniger Zeit als die anderen Methoden nimmt diese auch kaum in Anspruch.

Dasselbe gilt von der von der Nase aus auszuführenden Impfung, die Salomon vorschlug.

Schließlich hat Lebell noch eine Methode der intravertebralen Impfung publiziert. Verfasser hat diese Methode bereits einige Jahre vor Lebell beim ersten Auftreten der Quinkeschen Lumbalpunktion angewandt, sich aber bald von ihr abgewandt, da auch sie nur Nachteile und keine Vorteile bietet. Dass sie als solche aber sicher ist, kann Verfasser bestätigen.

Die Technik ist sehr einfach und bietet jedenfalls nicht die Schwierigkeit, die Salomon bei ihr gefunden hat. Man muss thatsächlich unter allen Umständen zwischen zwei Wirbel kommen und fühlt ganz genau, wenn sich die Spitze der Kanüle frei im Wirbelkanal bewegt. Lebell empfiehlt zwischen die Lendenwirbel zu injizieren; Verfasser hat es für sicherer gehalten, um jede Verletzung des Rückenmarkes, die zu Lähmungen führt, zu vermeiden, zwischen die Kreuzbeinwirbel zu injizieren. Verfasser hat übrigens mehrfach bei Versuchen mit Straßenwut — mit Virus fixe sind keine von ihm angestellt worden — beobachtet, dass die Inkubation im Vergleich zu gleichzeitig mit demselben Virus subdural infizierten Kaninchen verlängert war.

Strafsenvirus und Virus fixe.

Für die ganze Frage der Schutzimpfung und der Erzeugung der experimentellen Immunität überhaupt ist die Unterscheidung von Straßenvirus und Virus fixe von fundamentaler Bedeutung. Es sind schon weiter oben diese Begriffe erläutert, und so sei hier nur nochmals darauf hingewiesen, dass unter Straßenvirus das in der Natur vorkommende bezeichnet wird und unter Virus fixe ein Virus, welches durch systematische Passagen so weit gebracht ist, dass es Kaninchen nach subduraler Infektion konstant am 6.—7. Tage erkranken lässt.

Wenn wir den Unterschied dieser beiden Modifikationen ein und desselben Virus ins Auge fassen, so ist derselbe zunächst ein gradueller. Das Verhalten der geimpften Tiere lässt ohne weiteres den Schluss zu, dass sich die Virulenz des Erregers steigern lässt und zwar bis zu einer nicht zu überschreitenden Grenze.

Diese Virulenzsteigerung ist eine generelle. Es vermag das Virus fixe bei intrakranieller Infektion alle Tiere stets mit einer erheblich kürzeren Inkubation zu töten, als es das Virus der Straße thut. Seine

Virulenzsteigerung ist also eine ganz allgemeine und nicht nur einseitig auf Kaninchen gerichtete.

Die pathologische Anatomie der Wut lehrt, dass die Wutsymptome durch schwere Schädigungen nervöser Zentren hervorgerufen werden, welche im einzelnen nichts Spezifisches darbieten, sondern bei einer Reihe von Intoxikationen, so z. B. bei denen mit Tetanus- und Botulismusgift, in ähnlicher Weise vorkommen. Die Summe der geschädigten Zellen bedingt die immer schwerer werdenden Symptome der Krankheit und den Tod. Da man nun bei gleicher Impfung — wir wollen hier nur die intrakranielle annehmen — stets bei Virus fixe einen früheren Tod als bei Straßenwut erhält, so geht daraus doch wohl zunächst hervor, dass das von dem modifizierten Wuterreger des Virus fixe produzierte Gift ein intensiveres oder reichlicher erzeugtes ist, als wie es das des Erregers der Straßenwut sein muss. Ob es sich um stärkeres Gift oder mehr Gift handelt, das lässt sich natürlich nicht entscheiden, denn wissen wir doch von allen bekannten Bakteriengiften, dass sich auch mit an und für sich schwächeren Giften dieselben Symptome erzeugen lassen, wenn man einfach größere Dosen zum Versuch nimmt. Am nächsten liegt wohl die Annahme der Produktion eines energischer wirkenden Giftes.

Einen ferneren Unterschied wollen Kraus, Keller & Clairmont auf Grund vieler Versuche festgestellt haben. Diese Autoren impften Kaninchen, mit genau bestimmten gleichen Mengen Virus, intrakraniell und stellten dann fest, dass im allgemeinen bei Virus-fixe-Impfungen das Virus sich früher als bei Impfung mit Straßenwut im verlängerten und im Lendenmark nachweisen ließ. »Nach subduraler Infektion mit Virus fixe ist die Medulla bereits am 3. und 4. Tage infektiös, hier Straßenwut nicht vor dem 6. Tage, gewöhnlich später, sogar erst am 10. Tage.« Soweit ersichtlich sind diese Autoren der Ansicht, dass in dieser verschiedenen Fortpflanzungsgeschwindigkeit der einzige Unterschied zwischen den beiden Modifikationen des Wutvirus liegt.

Gegen diese Versuche hat nun Schüder beachtenswerte Einwände erhoben. Schüder kommt auf Grund der besprochenen Arbeit zu folgenden Schlüssen:

»1. Beim Virus fixe schwankt die Vermehrungs- bezw. Fortpflanzungsgeschwindigkeit zur Medulla zwischen 1 und 5 Tagen.

2. Beim Straßenvirus beträgt diese Schwankung 6—11 Tage.

3. Zwischen dem Straßenvirus und dem Virus fixe betragen diese Schwankungen 1 (5 und 6 Tage) bis 6 (5 und 11 Tage) Tage.«

Danach sind also die Differenzen sehr gering, geringer als bei den einzelnen Impfungen mit dem Virus selbst. Außerdem macht Schüder darauf aufmerksam, dass ein Transport durch den Liquor cerebrospinalis und die Blut- und Lymphflüssigkeiten nicht auszuschließen ist, ganz besonders nicht durch ersteren, in welchem sich nach Högyes das Virus vermehren könne.

Schüder giebt der schon vor Jahren vom Verfasser betonten Ansicht Ausdruck, dass der fundamentale Unterschied in der Giftproduktion zu sehen sei. Verfasser neigt sich trotz dieser an und für sich richtigen Einwände doch der Ansicht zu, dass auch diese kleinen Differenzen, die thatsächlich bestehen, für eine vermehrte Fortpflanzungsgeschwindigkeit sprechen. Vielleicht wird man besser statt Fortpflanzungsgeschwindigkeit Vermehrungsfähigkeit, wie es auch schon Schüder thut, setzen und es würde ein solcher Unterschied sich zwanglos den bei anderen Mikroben bekannten Verhältnissen anreihen.

Verfasser ist der Ansicht, dass diese sicher bestehende Differenz in der Giftproduktion und die höchstwahrscheinlich größere Vermehrungsenergie des Virus fixe dem der Straße gegenüber nicht die einzigen die beiden Arten des Virus unterscheidenden Momente sind, sondern, dass in erster Linie die Betrachtung der Lyssaschutzimpfung in zwingender Weise dazu führen müsse, noch eine weitere wichtige Verschiedenheit anzunehmen.

Betrachten wir zunächst die Differenzen, welche die Impfungen mit Straßenwut und Virus fixe beim Menschen ergeben. Von den mit dem Virus der Straße infizierten Menschen erkrankten rund 10 % und zwar auch solche, bei denen die Infektion eine minimale war, wie nach Lecken eines tollen Hundes an einer Schrunde oder nach einem kleinen Riss bei einer Obduktion. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der Impfung mit Virus fixe. Solche sind in geradezu unendlich großer Zahl gemacht worden, ohne dass ein sicher beglaubigter Fall von Impfwut vorgekommen ist. Dabei ist in vielen Fällen von vornherein, in noch mehr zu einer ganz frühen Zeit der Behandlung, in den ersten Tagen virulentes Material zur Injektion in großen Quantitäten benutzt worden. Wenn sich nun auch in diesen Fällen theoretisch konstruieren ließ, dass durch Deponierung des Stoffes an ungünstige, nervenarme Stellen die Gelegenheit zur Infektion nicht gerade groß war, so wird doch kein Mensch dem widersprechen wollen und können, dass sehr oft auch bei der Schutzimpfung Nerven verletzt und Venen angestochen sind. Wenn nun trotz alledem Impfwut niemals konstatiert ist, so kann dies doch unter allen Umständen nur so gedeutet werden, dass das primär für den Menschen, wenn auch nicht allzu hoch, so doch immerhin noch erheblich virulente Virus der Straßenwut durch die Ueberführung in das Virus fixe wenigstens bei der für die Schutzimpfung gewählten subkutanen Einverleibungsweise an Infektiosität abgenommen hat.

Wie verhält sich nun das Virus den Tieren gegenüber? Dass es bei intrakranieller Einverleibung schneller tötet und sicher wirkt, das haben wir bereits gesehen. Bestehen hier aber, wenigstens bei einigen Tierarten, Unterschiede experimentell, die denen ähnlich oder gleich sind, wie wir sie beim Menschen in Anbetracht der Thatsachen der Schutzimpfung annehmen müssen?

Das ist wohl für die Hunde zunächst unbestreitbar. So berichtet, um nur einige Beispiele zu nehmen, Babes über Versuche an Hunden wie folgt:

Es wurden 8 Hunde mit subkutanen Injektionen großer Dosen Straßenwut und ebensoviel mit denselben Mengen Virus fixe behandelt. Von den mit Straßenwut behandelten starben 4, während von den mit Virus fixe infizierten Hunden nur 2 an Lyssa zu Grunde gingen. Babes sieht diese Versuche nicht als stichhaltig an, da das Resultat von der schwer kontrollierbaren Art und Stelle der Impfung abhängen könne. Verfasser glaubt, dass solche Einwände bei einem so ausgezeichneten Experimentator, wie es Babes auf dem Gebiete der Hundswut ist, nicht ins Gewicht fallen, besonders wenn sich diese Ergebnisse mit denen anderer absolut einwandfreier Autoren decken. So giebt Helman an, dass es überhaupt kaum möglich ist, Hunde mit Virus fixe vom Unterhautbindegewebe aus zu infizieren.

Dass auch für Kaninchen diese Differenzen dann zutreffen, wenn man nur nicht intrakranielle Impfung anwendet, zeigt auch eine Notiz

von Kraus, Keller & Clairmont. Diese Autoren fanden, wie auch Verfasser, die intraokuläre Impfung bei Kaninchen mit Virus fixe unsicher, während sie entsprechend den Untersuchungen von Johne diese Impfung für Straßenwut als absolut sicher empfehlen. Also auch beim Kaninchen besteht unter Umständen eine größere Infektiosität der Straßenwut als sie das Virus fixe hat!

Schließlich seien noch einige Affenexperimente des Verfassers erwähnt, die aus äußeren Gründen leider nur an 5 Tieren angestellt werden konnten. Verfasser impfte ein Javaäffchen mit 2 ccm Straßenwut intramuskulär, und es erkrankte dieses nach 9 Tagen. 2 andere Affen, die 2 und 4 ccm Virus fixe intramuskulär erhalten hatten, blieben gesund. Von 2 ferneren intraokulär mit Virus fixe geimpften Affen erkrankte einer nach 10 Tagen, während einer nach 2 Monaten und 3 Tagen — er ging dann aus anderen Gründen ein — von Wut verschont war. Hier ist also sogar die so sicher wirkende intramuskuläre Infektion, bei welcher sonst niemals, wie hin und wieder bei der subkutanen, Misserfolge auftreten, reaktionslos vertragen worden und die intraokuläre erwies sich als unsicher!

Wenn dies auch nur wenige Experimente sind, so beweisen sie, dass bei Tieren ebenso, wie es beim Menschen sein muss, ein Unterschied zwischen den beiden Modifikationen des Virus auch in dem verschiedenen Grade der Infektiosität besteht. Daraus resultiert, nach Ansicht des Verfassers, dass das Virus fixe, wenn es nicht durch die Impfung (intrakraniell) oder durch besondere Zufälle (Verschleppung auf dem Wege der Lymph- und Blutbahnen) direkt in das Zentralnervensystem oder wenigstens in größere Nervenstämme gelangt, sondern den normalen keimvernichtenden Kräften des Organismus ausgesetzt ist, diesen leichter unterliegt als das Straßenvirus. Beim Menschen wird es unter diesen Bedingungen sogar stets vernichtet. Kommt es dagegen ungefährdet ins Zentralnervensystem, so wird den vernichtenden Kräften der Körperflüssigkeiten durch den exzessiv günstigen Nährboden die Wage gehalten, und es kann die Vermehrung und Giftproduktion ungehindert von statten gehen.

Ein solches Verhalten ist denn auch durchaus kein Novum, und z. B. mit dem der Tetanussporen im Organismus zu vergleichen. Werden diese rein als solche injiziert, so eliminiert sie, ohne dass sie zum Auswachsen gelangen können, der Organismus. Giebt man ihnen einen Nährboden, wie Gehirnbrei, mit oder schafft man ihnen einen, indem man am Ort der Injektion Zellen durch mechanische oder chemische Mittel zerstört (gleichzeitige Einführung eines Holzsplitters oder von Milchsäure u. s. w.), so lässt das gute Nährmedium eine so intensive Auskeimung und Vermehrung zu, dass der Organismus mit dem ihm an der Infektionsstelle zur Verfügung stehenden normalen Schutzstoffen machtlos ist.

Fassen wir zusammen, so ergeben sich aus der experimentellen Pathologie der Wut und den Erfahrungen der Schutzimpfung drei Punkte, in denen sich Virus fixe und Virus der Straße unterscheiden.

1. Das Virus fixe produziert reichlicher oder ein stärkeres Gift als das der Straßenwut.

2. Die Fortpflanzungs- beziehungsweise Vermehrungsgeschwindigkeit des Virus fixe ist größer als die des Straßenvirus.

3. Das Virus fixe ist bei rein subkutaner Injektion für die Menschen ganz unschädlich und anscheinend für Tiere erheblich weniger infektiös als das der Straße; für manche Tiere auch bei intramuskulärer (Affe) und intraokulärer (Affe, Kaninchen) Applikation. Dies Verhalten kann nur dadurch erklärt werden, dass es den normalen keimvernichtenden Kräften des lebenden Organismus unter gleichen Bedingungen leichter erliegt, als das der Straße.

Die Wuttoxine.

Bereits weiter oben ist der Wuttoxine, deren Existenz schon einzig und allein durch die charakteristischen Zerstörungen an den Nervenzellen bewiesen ist, gedacht worden.

In erster Linie ist es Babes, der die Wuttoxine studiert hat, und der vornehmlich aus folgendem das Dasein derselben beweist.

Zunächst ist das prämonitorische Fieber ein spezifisches Fieber und weist als solches auf das Vorhandensein toxischer Stoffe hin. Dann ist die Leukocytose, die sowohl zur Bildung der Wutknötchen führt, wie sie sich auch im zirkulierenden Blut manifestiert, nur als eine Reaktion auf eine toxische Wirkung aufzufassen. Auch die Blutungen im Zentralnervensystem können nur auf Gewebsschädigung durch Toxine zurückgeführt werden.

Vor allem hat Babes aber auch den experimentellen Nachweis von dem Vorhandensein von Wuttoxinen erbracht. Wird Wutvirus filtriert und in großen Mengen injiziert, so ruft es ebenso, wie abgetötetes Virus, in größeren Mengen zwar nicht Wut, aber Marasmus und Tod der Versuchstiere hervor. Dass dieser Marasmus offenbar durch spezifische Toxine bedingt wird, beweist das Vorkommen der konsumptiven Wut, wie sie erst kürzlich auch wieder von Kraus und seinen Mitarbeitern beschrieben ist. Es findet nach Impfung mit abgeschwächtem Virus ein Hinsiechen, wie nach Injektion der Filtrate statt. Da sich durch Weiterimpfung nicht mehr lebendes Virus nachweisen lässt, kann es sich nur um eine toxische Wirkung in diesem Falle handeln.

Babes hat auch versucht, diese Substanzen möglichst rein darzustellen. Er äußert sich darüber wie folgt:

„Durch Filtrieren unter hohem Druck, durch Präparieren in Alkohol, sowie durch Dialyse kann man aus dem zentralen Nervensystem von an Virus fixe, weniger von an Straßenvirus verstorbenen Menschen und Tieren eine in Wasser und Glycerin lösliche, wohl enzymatische, offenbar komplexe Substanz in geringerer oder größerer Menge gewinnen, welche in frischem Zustande und in großen Dosen bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen Fieber, Hyperästhesie, Parese, Marasmus und den Tod verursacht.“

Die Methoden der Immunisierung.

Die Arbeiten über Lyssaimmunität sind mit der Schutzimpfung auf das engste verknüpft, so dass es sich nicht vermeiden lässt, im folgenden oft auf die spätere Darstellung der Schutzimpfmethoden hinzuweisen.

Die erste wissenschaftlich begründete Mitteilung über erfolgreiche

Immunisierung verdanken wir GALTIER, der 1881, also noch in der Aera vor PASTEUR, berichtete, dass intravenöse Injektionen von Speichel wutkranker Tiere Schafe zu immunisieren imstande sind.

Die grundlegendsten Arbeiten, welche das Fundament für unsere ganzen heutigen Kenntnisse und Experimente über Lyssaimmunität abgeben, stammen dann von PASTEUR her.

Am 6. Dezember 1883, auf dem Kongress zu Kopenhagen, machte PASTEUR seine ersten Mitteilungen über die Möglichkeit der Immunisierung von Hunden. Am 24. Februar 1884 legte er der französischen Akademie dann ausführlich seine Forschungen und seine bis dahin erreichten Resultate dar.

Wie bekannt gingen den Untersuchungen PASTEURS über Tollwut und Tollwutschutzimpfung, die über Schutzimpfung gegen Milzbrand und Schweinerotlauf voraus. Hier hatte PASTEUR mit Erfolg ein damals neues Prinzip — wenn wir von der Schutzpockenimpfung absehen — das der Immunisierung mit künstlich abgeschwächtem Virus eingeführt. In der von ihm gefundenen Abschwächung des Virus durch Affenpassage glaubte er einen analogen Weg zu sehen, um eine Methode der Immuuisierung auch gegen Wut darauf gründen zu können. Und thatsächlich konnte er vor einer Kommission nachweisen, dass es gelingt, Hunde mit auf diese Weise abgeschwächtem Virus zu immunisieren.

PASTEUR ging in der Weise vor, dass er von den der Wut erlegenen Affen, Kaninchen infizierte, und mit dem Rückenmark dieser Tiere, beginnend mit Kaninchen, die das schwächste Virus erhalten hatten, steigend bis zu dem Virus der ersten Affenpassage, Hunde subkutan vorbehandelte. Diese Hunde waren thatsächlich immun, sicher gegen Biss und fast in allen Fällen auch gegen subdurale Infektion.

Hier hatte sich also auch für die Gewinnung einer Lyssaimmunität das Prinzip der Vorbehandlung mit abgeschwächtem Virus und folgende Zufuhr von virulentem Material als gangbar erwiesen. Für die Praxis, d. h. für eine etwaige Massenimpfung gebissener Menschen war natürlich diese Methode der Abschwächung des Virus durch Affenpassagen nicht zu verwenden, aber sie war PASTEUR und seinen Mitarbeitern der Weg, um weiterzukommen und die Lösung des gesetzten Zieles zu erreichen.

Im Jahre 1885 wiesen PASTEUR, ROUX & CHAMBERLAND nach, dass die Abschwächung des Virus auch auf andere Weise zu erreichen sei und zwar durch systematische Austrocknung des doch an und für sich absolut gleichmäßigen Virus fixe, und dass bei richtiger Dosierung und richtiger Folge des Markes mit unvirulentem beginnend und Schritt für Schritt bis zum virulenten weitergehend, auch mit diesem Material Immunität erzielt werden konnte.

Hier war also zunächst eine bequeme und leicht durchführbare Methode der Schutzimpfung experimentell gegeben. Hand in Hand gingen dann Versuche, auf diese Weise auch nach der Infektion den Ausbruch der Wut zu verhindern. Dass dies auch gelingt, das konnte dann bald PASTEUR zeigen. Ja sogar nach intrakranieller Impfung der Hunde erwies sich eine solche als möglich, allerdings nur dann, wenn die ganze Serie, vom ganz unvirulent gewordenen bis zum vollvirulenten Mark, innerhalb 24 Stunden gegeben, dann nochmals ebenso wiederholt wurde und schließlich die Behandlung 24 Stunden nach der Infektion einsetzte.

Die experimentelle Möglichkeit der Schutzimpfung mit getrocknetem Mark ist später von einigen Seiten bestritten worden, so von v. Fritch. Doch stehen diese Untersuchungen vereinzelt da, denn von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren sind die Angaben Pasteurs bestätigt worden. Die Resultate v. Fritch sind, wie Paltauf unter anderem zeigte, auf Versuchsfehler — Wahl zu kleiner Kaninchen — zurückzuführen, und wir werden gelegentlich der Schutzimpfung auf diesen Punkt noch zurückzukommen haben.

Högyes, der mit dem getrockneten Mark experimentell nicht so glänzende Resultate erzielte, wie Pasteur, ging zu einer Modifikation der Pasteurschen Immunisierung über, die sich als sehr vorteilhaft erwiesen hat. Folgende wichtigen Erwägungen führten ihn zu seiner Methode.

Betrachtet man den Vorgang der Pasteurschen Immunisierung, so sieht man, dass Pasteur, mit dem bis zum völligen Verlust der Virulenz getrockneten Mark beginnend, allmählich zur Injektion immer virulenter werdender Marke übergeht. Es scheint deshalb zunächst, dass es sich bei dem Prozess der Austrocknung, wie es Pasteur anfangs selbst annahm, um eine Abschwächung vitaler Eigenschaften des Wuterregers selbst handelt. Dass dem nun nicht so sein kann, konnte Högyes nachweisen, denn er konnte mit Dosen systematisch verdünnten frischen Virus fixe, wenn er mit Verdünnungen begann, die wie die ältesten Trockenmarke nicht mehr virulent waren, und dann zur Injektion immer konzentrierterer, die mit immer kürzerer Inkubation töteten, überging, in sicherster Weise auch bei intrakranieller Impfung vor und nach der Infektion seine Hunde immunisieren. Es geht daraus, wie schon oben erwähnt, offenbar hervor, dass die Trocknung nicht eine Abschwächung des Virus, sondern nur eine Verminderung der Keimzahl desselben hervorbringt, also ein allmähliches Absterben veranlasst. Geht man unter eine gewisse Grenze, so ist die Zahl der eingeführten Krankheitserreger zu klein, bleibt man nahe dieser Grenze, so ist sie zwar zur Infektion ausreichend, aber die Vermehrung braucht Zeit, es findet keine so schnelle Durchwucherung des Zentralnervensystems statt und es dauert eine gewisse Zeit, bis die zur Hervorrufung der tödlichen Symptome genügende Giftmenge produziert ist. Es resultiert daraus dann eine verlängerte Inkubationszeit.

Diese beiden Methoden weichen also im Prinzip kaum voneinander ab. Beide gehen in der Weise vor, dass von einem Virus fixe erst ganz minimale Mengen gegeben werden, die wegen ihrer Kleinheit die Tiere gar nicht oder doch nur verspätet töten, und dass dann allmählich die Dosen verstärkt, d. h. größere Mengen des lebenden Erregers gegeben werden. Beide geben nebenher als Vehikel recht beträchtliche Mengen rabischer Nervensubstanz, der als solcher Giftwirkung zukommt. Ihnen prinzipiell gleich sind die Methoden der Immunisierung von Babes, Puscariu & Vesesco mit dem durch Erwärmen abgeschwächten Mark und von Rodet & Galavielle mit Mark, dessen Virulenz durch Glycerin abgeschwächt oder vernichtet ist.

Wesentlich davon prinzipiell abweichend ist die Methode von Tizzoni & Centanni, die zu dem ursprünglichen Pasteurschen Prinzip, Immunisierung mit einem thatsächlich abgeschwächten Virus, zurückkehrten, und nicht mit kleinen Dosen unveränderten Virus begannen, sondern mit einem thatsächlich abgeschwächten die Behandlung einleiteten. Die Abschwächung wird durch natürlichen Magensaft, wie es von Wyrsikowsky zuerst angegeben war, erzielt. Dass es auf diese Weise ebenfalls gut gelingt

zu immunisieren, das bestätigen auch die Untersuchungen von Babes & Talasescu, die an Stelle des natürlichen Saftes übrigens künstlichen Magensaft setzten. Dass der Magensaft re vera abschwächt, beweist der Umstand, dass das Gehirn von Tieren, die mit solch abgeschwächtem Virus infiziert waren, auch in der nächsten Generation noch eine Verzögerung der Inkubation bedingt. Im übrigen ähnelt auch dies sogenannte italienische Verfahren darin den besprochenen, dass es die Tiere allmählich vorbereitet, nur setzt es eben an Stelle der Vorbereitung mit wenig Virus eine solche mit abgeschwächtem Material.

Es sei hier erwähnt, dass bei längerer Darreichung erheblicher Quantitäten von Wutgehirn es auch vom Magen aus gelingt zu immunisieren (Babes).

Für die Theorie und in mancher Beziehung auch für die Impfpraxis von Wichtigkeit sind die Methoden, die auf jede vorbereitende Behandlung mit Virus irgend welcher Art verzichten, und die von vornherein mit vollvirulentem Material und dann stets in großen Mengen arbeiten.

Solche Versuche sind schon erwähnt worden und es ist mitgeteilt, dass 1889 es Galtier war, der zeigte, dass Herbivoren durch intravenöse Injektionen immun gemacht werden könnten. Nocard & Roux, die an Stelle des Speichels frische Emulsionen von Wutgehirn setzten, konnten die Resultate Galtiers im vollen Umfang bestätigen. Merkwürdig ist es, dass nach Nocard die Injektion des Virus in die Carotis stets Tollwut hervorruft, während Injektion in die Arteria femoralis wie eine intravenöse Injektion immunisierend wirkt. Die Immunisierung durch intravenöse Infektion von vollvirulentem Material gelingt nur bei Herbivoren, während z. B. bei Behandlung von Hunden mit intravenösen Injektionen nur mit abgeschwächtem Virus, sei es einzig und allein, sei es als Vorbereitung für vollvirulentes, Erfolg erzielt werden kann (Roux, Protopopoff). Krasmitzki zeigte, dass auch Kaninchen durch intravenöse Injektion von Virus-fixe-Emulsion zu immunisieren sind. Dieser Autor spricht Injektionen mit abgeschwächtem Virus jede immunisierende Wirkung ab, was offenbar nicht ganz den Thatsachen entspricht.

Aber auch Hunde lassen sich ebenso wie Kaninchen und andere Tiere bei anderer Verabreichung des Virus mit vollvirulentem Material ohne jede Vorbehandlung erfolgreich immunisieren, und zwar durch intraperitoneale Injektionen. Allerdings stehen die von den einzelnen Autoren mit der Immunisierung von der Bauchhöhle aus gewonnenen Resultate in einem scheinbar unlösbaren Widerspruch. Nach den Angaben von Galtier, und di Vestea & Zagari lassen sich alle Tiere von den serösen Höhlen aus infizieren. Protopopoff und vor allem Helmann waren es, die im Gegensatz zu diesen Forschern zuerst zeigten, dass intraperiteonale Injektion von Virus fixe nicht nur nicht Tollwut, sondern Immunität erzeugt. Helmann giebt allerdings an, dass es nötig ist, sich bei der Injektion gewisser Vorsichtsmaßregeln zu bedienen, um keine Infektion hervorzurufen; er injizierte schließlich Hunde vorsichtshalber durch den Leistenkanal in die Bauchhöhle. Bei Kaninchen erhielt er mit Hilfe der Methode der intraperitonealen Immunisierung mit frischem Virus fixe keine konstanten Resultate, denn es bestand in vielen Fällen später kein Impfschutz.

Verfasser, der sich mit dieser Frage eingehend beschäftigt hatte, kam insofern wieder zu einem von Helmann abweichenden Resultat.

als er bei Benutzung großer Dosen Virus auch bei Kaninchen stets nach einer einmaligen Injektion kompletten Impfschutz erzielte, und dass ihm niemals weder ein Kaninchen noch ein Hund oder eine Ziege, die nach dieser Methode behandelt worden waren, obgleich er ohne jede Vorsichtsmaßregeln die Kanüle direkt durch die Bauchdecken nach Durchtrennung der Haut stieß, an Wut erkrankte.

Sehr bemerkenswert ist es, dass aber nur kolossale auf einmal Kaninchen injizierte Mengen Virus fixe zur Erzielung einer stets sich einstellenden Immunität ausreichten, und zwar waren dazu Mengen von nicht unter 3 g Gehirnsubstanz nötig. Für Hunde reichen übrigens wesentlich kleinere Dosen aus.

Es sei dann noch ausdrücklich erwähnt, dass sich mit Straßenwut nach dieser Methode nicht immunisieren lässt. Diese Untersuchungen ergaben auch Gelegenheit, den Zeitpunkt des Eintritts der Immunität exakt festzustellen. Am 12. Tage nach der Injektion war bereits bei einzelnen Tieren Schutz vorhanden, sicher waren aber vom 13. Tage ab die Tiere immun. Es stimmt die hier gefundene Zeit mit den sonstigen Angaben, die den Eintritt der Immunität ca. 2 Wochen nach beendigter Behandlung ermittelt haben.

Die Dauer der Immunität wird sicher individuell und nach den angewandten Methoden verschieden sein. Verfasser fand zwei Tiere, die einer einmaligen intraperitonealen Injektion unterworfen waren, noch nach 6 Monaten und ein mehrmals mit etwas kleineren Dosen behandeltes Tier noch nach 11 Monaten immun. Högyes konnte feststellen, dass die künstliche Immunität der Hunde 4 Jahre anhielt. Kraus zeigte, dass beim schutzgeimpften Menschen noch nach 85 Tagen sich Schutzstoffe im Blut nachweisen ließen.

Schließlich wäre hier noch der von Babes mitgeteilten Thatsache Erwähnung zu thun, dass es diesem Autor gelungen ist, durch systematische Behandlung von Hunden mit normaler Nervensubstanz diese gegen eine nachfolgende Infektion immun zu machen. Wenn nun auch anderen Experimentatoren dies nicht gelungen ist, so Calabrese, Aujeszky, Verfasser, das gleiche Resultat zu erzielen, so ist doch an der Möglichkeit dies zu erreichen, angesichts der bestimmten Angaben von Babes, nicht zu zweifeln. Nach Ansicht des Verfassers beweisen aber die vielen negativen Versuche, dass es sich hier sicher nicht um Erzeugung einer Immunität handelt. Hier wirkt das normale Gehirn sicher nicht in analoger Weise wie bei den bekannten Tetanusversuchen Wassermanns & Takakis, wo das Gehirn in einer dem Antitoxin entsprechenden Weise in Aktion trat, sondern die Ursache für das Gesundbleiben so behandelter Hunde ist wohl nur in einer nicht spezifischen Resistenzerhöhung zu erblicken. Es sei hier an die von R. Pfeiffer ermittelte Thatsache erinnert, dass Meerschweinchen durch vorausgehende Behandlung mit indifferenten Mitteln, wie Bouillon, gegen eine folgende sicher tödliche Choleradosis geschützt werden können.

Diese hier kurz skizzierten Methoden, mit denen es gelingt, Tiere zu immunisieren und sowohl vor einer Infektion zu schützen, wie auch durch postinfektionelle Immunisierung am Leben zu erhalten, sind dann bei der Schutzimpfung zum Teil direkt auf den Menschen übertragen worden.

Die Schutzimpfungen gegen Tollwut.

A. Schutzimpfung der Menschen.

I. Allgemeines.

Wie in dem vorigen Kapitel auseinandergesetzt war, gelingt es auch durch eine nach der Infektion eingeleitete immunisierende Behandlung unter Umständen den Wutausbruch zu verhindern, das heißt also, dass Immunität schneller eintritt, als das Virus seine tödliche Wirkung entfalten kann. Die lange Inkubation der Lyssa, die durch die Nervenleitung bedingt ist, ist es dann auch in erster Linie, die eine Schutzimpfung noch nach der Infektion gestattet. Erst angezweifelt und befeindet, hat sich auch die Pasteursche Impfung, wenn auch an manchen Orten etwas modifiziert, doch nicht im Wesen verändert, im Laufe der Jahre überall dort eingebürgert, wo Tollwut der Tiere und infolgedessen auch Wutübertragungen auf den Menschen vorkommen.

Sämtliche Methoden der Schutzimpfung des Menschen beruhen auf dem im vorigen Kapitel auseinandergesetzten Prinzip, dem Organismus zunächst kleine oder abgeschwächten Dosen des Virus zu geben und ihn so auf folgende Injektion mit vollvirulentem Material vorzubereiten. Da es nun aber keinem Zweifel unterliegt, dass am kräftigsten das vollvirulente Material immunisiert, so wird dann auch mit einem um so früheren Eintritt einer vollen Immunität gerechnet werden können, je eher und je mehr vollvirulentes Virus gegeben worden ist.

Andererseits besteht nun vielfach eine Scheu, große Dosen virulenten Materials sofort oder wenigstens an den ersten Tagen der Behandlung zu geben. Wenn nun auch in Bezug auf Infektiosität diese Scheu nach unseren Darlegungen nicht gerechtfertigt zu sein scheint, so ist sie doch vielleicht insofern bis zu einem gewissen Grade angezeigt, weil sofortige Dosen vollvirulenten und hochtoxischen Materials nach unseren Kenntnissen der Wuttoxine wohl zu einer schweren Vergiftung führen könnten.

Aus diesen Gründen ist mit vielleicht einer Ausnahme von allen Anstalten das Prinzip der steigenden Dosen beibehalten worden: nur die Schnelligkeit, mit der zu virulentem Material übergegangen wird, und die Menge der vorbereitenden Injektionen mit abgeschwächtem Virus und die Größe der Abschwächung des vorbereitend injizierten Virus, schwankt innerhalb der weitesten Grenzen.

Ferner gilt für alle Anstalten, dass eine rein schematische Behandlung unmöglich ist, sondern dass stets folgende Gesichtspunkte für die Auswahl des Behandlungsmodus beachtet werden müssen.

Die Erfahrung hat gelehrt, dass die Länge der Inkubation von verschiedenen Faktoren abhängig ist, von denen wenigstens einige der Beurteilung sich zugänglich erweisen. Völlig entzieht sich natürlich einer jeden Abschätzung die sicher verschiedene Virulenz des Virus, und es ist nicht nur denkbar, sondern wahrscheinlich, dass exzessiv virulente Infektionsstoffe vorkommen, und dass diese dann auch eine auffallend kurze Inkubation bedingen.

Liegt nun ein Grund vor, eine kürzere Inkubation zu vermuten,

so muss die Gefahr einer eventuellen reparablen Impfintoxikation hinter der zurückstehen, dass durch eine zu langsame Behandlung der Eintritt der Immunität verzögert wird. Es ist dann also unter allen Umständen möglichst früh, und möglichst reichlich virulentes Material zu verabfolgen.

Welche Umstände sind es nun, die gestatten, auf eine kürzere Inkubationszeit zu schließen?

Zunächst all die Verletzungen, bei denen besonders tiefe und zerrissene Wunden bestehen. Es ist hier mit einer energischeren Infektion mit erheblichen Virusmengen zu rechnen. Ganz besonders gefährlich sind aus diesen Gründen Wolfsbisse, bei denen ausgedehnte Zerfleischung meist zu bestehen pflegt, ja sogar Impfungen direkt in das Gehirn vorkommen.

Dann spielt der Ort eine erhebliche Rolle für die Kürze der Inkubation oder, was dasselbe ist, für die Prognose einer auch rechtzeitig eingeleiteten Schutzimpfung. Je näher die Verletzung dem Zentralnervensystem liegt, desto kürzer ist die Inkubation, da der Weg des Virus ein um so kürzerer ist. So kommt es, dass von jeher die Prognose bei Verletzung durch tolle Tiere im Gesicht am schlechtesten war, und dass dann in zweiter Linie die der oberen Extremität kommen. So ergiebt z. B. eine Zusammenstellung der Mortalitätszahlen der Impfinstitute Paris, Turin, Neapel und Budapest aus einer Reihe von Jahren nach Högyes folgende Resultate. Von insgesamt 25727 Behandelten hatten Kopf- oder Gesichtswunden 2235, von diesen brach die Wut bei 53 = 2,37% aus; von den an der Hand verwundeten 13466 Individuen starben 91 = 0,66%, von den am Fuß oder Rumpf verwundeten 10026 aber 31 = 0,30%.

Ferner ist das Alter des Gebissenen in Betracht zu ziehen. Die experimentelle Erfahrung lehrt, dass jüngere Tiere stets mit kürzerer Inkubation auf Impfungen reagieren, als ältere. Diese Verhältnisse bestehen auch unbedingt für den Menschen, so dass auch hier die Inkubation bei Kindern stets als kürzer angenommen werden muss, als unter denselben Umständen bei Erwachsenen. So ist dann auch die Zahl der trotz Schutzimpfung gestorbenen Kinder im allgemeinen höher, als die der Erwachsenen, vorausgesetzt, dass die Schnelligkeit des Eintritts in die Behandlung berücksichtigt wird.

Dann kommt die Zeit in Betracht, die zwischen Verletzung und Einleitung der Behandlung liegt. Je später die Behandlung eingeleitet wird, um so mehr hat sich die Inkubation verkürzt, und um so energischer hat man vorzugehen.

Schließlich wird die Vorbehandlung der Wunde noch bei der Einleitung der Behandlung berücksichtigt werden müssen. Wenn es, wie wir sahen, auch nicht mit Sicherheit gelingt, selbst nach einem der Verletzung sich nach wenigen Minuten anschließenden Ausbrennen, das Virus völlig in allen Fällen zu vernichten, so ist es ebenso sicher, dass selbst bei starker Infektion eine rationelle sofort eingeleitete Wundbehandlung von erheblichem und eine spät ausgeübte von einigem Nutzen sein kann. Wunden, die sofort mit dem Glüheisen tief gebrannt sind, geben deshalb infolge der Verlängerung der Inkubationszeit eine bessere Prognose, da doch wenigstens ein Teil des Virus vernichtet sein wird, als unbehandelte oder nicht zweckmäßig versorgte. Zu diesen sind vor allen die mit Höllenstein geäzten zu rechnen, welche sicher den unbe-

handelten gleichzusetzen sind. Nur tiefes Aetzen oder besser Glühen vermag Virus zu vernichten, kann also die Länge der Inkubation verzögern und demnach die Prognose der Behandlung bessern. Selbstverständlich kann auch die energische lokale Behandlung niemals die Immunisierung überflüssig machen. Da es nun ferner durch PACE kürzlich erst nachgewiesen ist, dass sich bis zum Tode des Individuums Virus in der Narbe halten kann, so erscheint die BABESsche Methode alle Wunden, gleichgiltig wie lange die Verletzung her ist, zu brennen, zur Besserung der Prognose als sehr nachahmenswert. Allerdings wird eine so spät eingeleitete lokale Behandlung die Wahl des Injektionsmodus nicht beeinflussen dürfen, da es zum mindesten unsicher ist, ob thatsächlich noch Virus an der Verletzungsstelle vorhanden war. Für die Behandlung werden dann also unter allen Umständen die oben erörterten Gesichtspunkte maßgebend sein müssen.

Dann noch ein Wort über die Annahme von Patienten zur Behandlung. Es wird nicht bei allen, die zur Behandlung kommen, die Wut des verletzenden Tieres in gleichem Maße feststehen. Für eine spätere Verwertung der Behandlungsresultate ist es aber unbedingt nötig, sich hier Klarheit zu verschaffen.

Um dies zu können geht man allgemein nach dem Pariser Beispiel vor, und teilt die Impflinge zunächst gleich in drei Gruppen, A, B und C. Die Gruppe A umfasst diejenigen Fälle, in denen die Wut des beißenden Tieres durch künstliche oder natürliche Uebertragung experimentell bewiesen ist. Gruppe B schließt diejenigen Behandelten in sich, bei denen die Wut des verletzten Tieres durch tierärztliches Gutachten mit Wahrscheinlichkeit sichergestellt ist. Schließlich umfasst die Gruppe C diejenigen, bei denen es nach Lage der Sache anzunehmen ist, dass das verletzende Tier toll gewesen war.

Zur Statistik etwa nur die Gruppe A verwerten zu wollen, wäre nicht angängig, da so oft sehr viele, in manchen Instituten die meisten Geimpften, fortfallen würden, also mit einer solchen Verkleinerung der Zahl auch die Genauigkeit und der Wert der Statistik sehr sinken würde. Gruppe B kann auch noch als recht sicher gelten, denn es erweisen sich mit absoluter Sicherheit ausgesprochene tierärztliche Gutachten, die Tollwut vorliegend erklären, selten als nicht richtig. Anders ist es mit der Gruppe C. Hier hängt schließlich viel von dem Temperament des Leiters der Behandlung ab. In manchen Instituten werden so ziemlich alle, die sich melden, geimpft, in anderen verfährt man wieder kritischer und weist auch viele zurück, bei denen man den Verdacht der Tollwut des beißenden Tieree aus bestimmten Gründen glaubt mit aller Sicherheit ausschließen zu können.

Unbedingt nötig ist es zur Erledigung dieser wichtigen Fragen, die Hilfe der Verwaltungs- und Polizeibehörden in Anspruch zu nehmen. In Deutschland ist dies in der Weise geschehen, dass sämtliche Bundesstaaten angeordnet haben, dass die sich zur Schutzimpfung Stellenden mit einem polizeilichen Zeugnis versehen sind, welches vorläufig den Verdacht der Tollwut des beißenden Tieres konstatiert, der eventuell durch tierärztliches Gutachten erhärtet wird. Des ferneren ist angeordnet worden, dass die Köpfe resp. in Glycerin eingelegtes Mark von allen Tieren, die Menschen verletzt haben, zur Untersuchung im Tierexperiment, und zwar im Königreich Sachsen an die tierärztliche Hochschule in Dresden und aus den übrigen Staaten des Reiches an die Wutschutzabteilung des Institutes für Infektionskrankheiten zu Berlin gesandt werden.

Die Behandlung soll in allen Instituten eine kostenfreie sein, nur so wird es sich ermöglichen lassen, dass möglichst alle Gebissenen zur Behandlung kommen. Solche die auch die Kosten der Reise und des Aufenthaltes am Impfinstitut nicht erschwingen können, sind aus öffentlichen Mitteln in genügender Weise zu unterstützen.

Wie bei Besprechung der einzelnen Behandlungsmethoden hervorgeht, ist die Dauer der Behandlung nach Pasteur im Durchschnitt auf 3 Wochen zu veranschlagen, unter Umständen ist auch mit einer längeren Dauer zu rechnen. Wyssokowitsch und kürzlich auch Schüder sind in besonders schweren Fällen dazu veranlasst worden, nach einer Zeit eine zweite Behandlung der ersten folgen zu lassen.

Eine Unterbringung im Krankenhause ist nicht nötig. Die ganze Behandlung kann ambulant vorgenommen werden. Selbstverständlich muss die Möglichkeit der Unterbringung in eine Anstalt gegeben sein. Für Kinder, die ohne Begleitung von Erwachsenen sich einstellen, wird dies meist das rationellste sein.

Wird eine Gegend mit Tollwut infiziert, in der bisher die Seuche nicht heimisch war, so empfiehlt es sich stets, durch ausgiebige Benutzung der Presse auf die Schutzimpfung etc. hinzuweisen. Es kommt sonst sehr oft vor, dass Leute von ihrem Arzt geschickt werden, denen mitgeteilt wurde, dass im Institut eine einmalige Einspritzung gemacht würde, und die dann in die schwierigste Lage kommen, wenn ihnen eröffnet wird, dass sie 3 Wochen lang sich behandeln lassen müssen.

II. Impfmethoden.

1. Pasteursche Methode.

Gewinnung des Impfmaterials und Ausführung der Impfungen.

Das Impfmaterial ist Rückenmark von Kaninchen, die mit Virus fixe geimpft waren. Die Zahl der täglich in einem Pasteur-Institute zu impfenden Kaninchen muss mindestens 2 betragen, ist der Betrieb etwas größer c. 20 Personen täglich umfassend, thut man gut immer 3 und eventuell noch mehr zu impfen, um nicht durch Verunreinigung eines Markes in Verlegenheit zu kommen. Man hat dann stets mindestens ein Tier zur Reserve.

Ehe die Serien dauernd laufen, also bei der Eröffnung eines solchen Institutes, muss man anfangs mit Glycerinmark impfen und auch von den zuerst gestorbenen Tieren in Glycerin Impfmaterial einlegen, bis der Faden nicht mehr abreißen kann und alle Tage frisches Material zur Verfügung steht. Fast alle Institute gehen in dieser Weise vor; einige wie z. B. das in Lille, impfen nur alle 10 Tage mit Glycerinmark (Calmette).

Die geimpften Tiere sind von anderen Tieren zur Vermeidung irgend welcher Infektion zu trennen und fortlaufend zu beobachten, ob nicht irgend eine interkurrente Krankheit sich einstellt und ob das Auftreten und der Verlauf der Wutsymptome ein typischer ist. Die Methode der Impfung ist bereits weiter oben beschrieben, es kommt natürlich nur eine intrakranielle Impfung hier in Betracht.

Für die Entnahme des zur Impfung dienenden Rückenmarks empfiehlt Verfasser, niemals tote Tiere zu benutzen, sondern nur solche, die noch leben, deren Tod aber innerhalb der nächsten 24, höchstens 48 Stunden zu erwarten steht. Uebt man diese Vorsicht, so ist man fast stets

sicher, ein steriles Mark zu erhalten, während sich die Marke gestorbener Tiere nicht immer als steril erweisen, was bei der langen Agone ja auch nicht wundernehmen kann.

Die zur Gewinnung des Impfmaterials bestimmten Tiere werden durch Kehlschnitt getötet und dann vollständig enthäutet. Dann wird durch einen Schnitt die Brusthöhle geöffnet, um das Freisein von Veränderungen der Kanincheninfluenza festzustellen. Erweist sich die Brusthöhle und deren Organe intakt, so kann das Tier benutzt werden. Es wird dann auf einem sterilen Bret fixiert und gründlich mit Lysol abgewaschen. Mit wenigen Schnitten wird dann, selbstverständlich alles mit sterilen Instrumenten, die Rückenmuskulatur von dem Wirbelkanal abgetrennt, und so dieser freigelegt. Dieser wird dann mit einer eigens diesen Zwecken angepassten Schere eröffnet und so das Mark bis zur Medulla oblongata freigelegt. Mit einem feinen Skalpell wird zu beiden Seiten des Markes entlanggefahren und so die Nervenwurzeln an ihrem Austritt abgeschnitten, ein weiterer Schnitt spaltet die Dura mater; dann liegt das Mark zur Herausnahme fertig da.

Zu diesem Zweck wird es an der Medulla abgetrennt und ebenso unterhalb der Lumbalanschwellung durchschnitten. Dann wird es zunächst oben mit einer Seidenschlinge angebunden, oder mit einem Platindrähtchen angehakt, und an dieser Schlinge, indem mit dem Messer hier und da noch nachgeholfen wird, bis zur Hälfte der Gesamtlänge angehoben und dann durchschnitten. Das abgeschnittene Stück kommt in eine weite sterile Flasche, die mit einem seitlichen Tubus versehen ist, durch den vor der Ingebrauchnahme einige Stücke Aetzkali eingeführt worden sind. Es muss in dieser Flasche frei hängen und darf nicht etwa den Hals oder die Wand des Gefäßes berühren. Dann wird von dem noch in situ befindlichen Mark ein kleines Stückchen zur Sterilitätsprüfung abgeschnitten, und schließlich die andere Hälfte in derselben Weise herausgenommen und suspendiert, wie die erste. Die Gefäße kommen sofort ins Dunkele, am besten in einen Schrank, der genau auf eine Temperatur von 20° eingestellt ist. Es schließt sich die vollständige Obduktion des Tieres an, und erst wenn auch diese völlig normale Verhältnisse ergeben hat, ist das Mark, seine Sterilität vorausgesetzt, so weit, dass es zur Weiterverarbeitung dienen kann.

Es sei dann noch das Verfahren von Oshida erwähnt. Dieser Autor schneidet den Wirbelkanal oben und unten durch, streckt die Wirbelsäule und presst mit einem mit Watte umwickelten Stab das Rückenmark an der Halsseite heraus. Das Verfahren wird von diesem Autor als sehr sicher und einfach und vor allem wegen des Ausschlusses jeder Möglichkeit der Verunreinigung sehr gelobt.

Zur Schutzimpfung wird je 1 cm Mark im Reibglas mit 5 ccm steriler Bouillon oder noch besser mit Babesschen künstlichem Serum (5 g Natr. sulf., 6 g Natr. chlorat., 1000 g Wasser verrieben. Von diesen Emulsionen wird je nach dem Alter des Markes und dem des Patienten 1—3 ccm injiziert.

Die Injektion geschieht am besten in der Bauchgegend, selbstverständlich subkutan. Die Bauchgegend ist allgemein deshalb gewählt, weil hier der theoretisch wichtigen Bedingung, möglichst Verletzungen von Nerven zu vermeiden, am besten entsprochen ist, und weil bei irgend welchen Reizerscheinungen an der Injektionsstelle solche hier noch am wenigsten schaden. Wenn man sich auch selbstverständlich der peinlichsten Antiseptik und Aseptik bei der Injektion bedient, so treten entzündliche Reaktionen, die allerdings meist sehr schnell zurück-

gehen, doch immerhin bei manchen Personen, wie es Verfasser schien besonders gern bei Fettleibigen, auf. Bei Injektionen des ganz virulenten Materials sind lokale Reaktionen die Regel. Babes lässt, um jede Reizung der Injektionsstelle durch Scheuern der Kleidung möglichst zu vermeiden, immer Leibbinden während der Behandlung tragen.

Schemata der Impfung nach Pasteur.

Pasteur bediente sich dreier Injektionsschemata, die auch noch heute im Pariser Institut und in vielen anderen in entsprechender Weise zur Anwendung kommen. Das leichteste kommt kaum zur Anwendung, sondern meist die folgenden beiden Schemata.

Leichtes Schema.

Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes Tage	Menge der injizierten Emulsion ccm
1.	14	3
	13	3
2.	12	3
	11	3
3.	10	3
	9	3
4.	8	3
	7	3
5.	6	2
	6	2
6.	5	2
7.	5	2
8.	4	2
9.	3	1
10.	5	2
11.	5	2
12.	4	2
13.	4	2
14.	3	2
15.	3	2
16.	5	2
17.	4	2
18.	3	2

Intensives Schema.

Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes Tage	Menge der injizierten Emulsion ccm
1.	14	3
	13	3
	12	3
	11	3
2.	10	3
	9	3
	8	3
	7	3
3.	6	2
	6	2
4.	5	2
5.	5	2
6.	4	2
7.	3	1
8.	4	2
9.	3	1
10.	5	2
11.	5	2
12.	4	2
13.	4	2
14.	3	2
15.	3	2
16.	5	2
17.	4	2
18.	3	2
19.	5	2
20.	4	2
21.	3	2

Verletzungen des Gesichts werden nach dem intensiven, 21 Tage in Anspruch nehmenden Schema behandelt.

Diese Schemata sind nun, wie schon mehrfach bemerkt, von den verschiedenen Praktikern in mehr oder weniger eingreifender Weise abgeändert worden.

Zunächst sei hier Babes erwähnt, der sich überhaupt nicht an ein oder zwei bestimmte Schemata bindet, sondern der stets von Fall zu Fall unter sorgfältiger Berücksichtigung aller Momente vorgeht. Selbstverständlich liegt ein gewisses Schema, oder wohl besser gesagt, liegen bestimmte Grundsätze stets den Injektionsfolgen zu Grunde. Babes geht zunächst selbst in den leichtesten Fällen von 12tägigem Mark aus und geht bis zum 2tägigen herab. Diese Abweichung macht die Größe

der Kaninchen nötig. Die PASTEURschen wiegen 2 kg und mehr, während sonst fast überall erheblich kleinere Tiere von ca. 1600 g Gewicht benutzt werden. So kommt es, dass PASTEURS Kaninchenmark noch am 4. Tage virulent ist, während so alte Marke sonst bereits erhebliche Abschwächung zeigen. Dann weichen viele Autoren und unter ihnen mit als erster auch BABES in der Beziehung von dem Schema PASTEUR ab, dass sie in leichten Fällen meist, in schweren stets früher virulentes Mark geben.

So giebt BABES als Behandlungsschema für einen Mann, der nach einem Fingerbiss nach 6 Tagen zur Behandlung kommt, folgendes an.

Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes Tage	Menge der injizierten Emulsion ccm	Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes Tage	Menge der injizierten Emulsion ccm
1.	12		8.	5	3
	11			4	
	12		9.	3	
	10			2	2
2.	10		10.	2	
	9			1	
	9	4	11.	Pause	
	8		12.	8	
	8			7	
3.	7		13.	7	
	7			6	
	6		14.	6	
	6			5	
4.	5		15.	5	2
	5	3		4	
	4		16.	4	
	4			3	
5.	3	2	17.	3	
	3			2	
	2		18.	2	
6.	Pause			2	
7.	7	4			
	6				

Dass man ohne Schaden sehr große Mengen Gehirnsubstanz injizieren kann, zeigt jenes Schema, nach dem BABES bei 12 Personen verfuhr, die durch Wolfsbisse schrecklich zerfleischt waren (siehe folgende Seite).

BABES ging auch bei Behandlung von Wolfsbissen noch weiter. Während in diesem Fall, virulentes Material erst am 3. Tage gegeben war, entschloss er sich gelegentlich virulentes Mark schon am ersten Tage zu geben, während im übrigen die Behandlung sich der eben mitgeteilten anschloss. Da keine der behandelten Personen an Lyssa erkrankte und auch sonst nicht ein Schaden etwa durch die Impfung erzeugt wurde, lehren doch wohl solche Fälle einmal die Notwendigkeit der intensivsten Behandlung bei schweren Verletzungen und dann die Ungefährlichkeit des Virus fixe dem Menschen gegenüber.

Auch BUJWID geht zum Teil intensiver vor, als PASTEUR. Er beginnt einmal mit jüngerem Mark und dann mit solchem, das nicht bei so hohen Temperaturen getrocknet, also virulenter ist als ein gleichaltriges, welches bei ca. 20°—22° ausgetrocknet wurde. BUJWID hält sein Mark in einem 8°—10° kühlen Keller. Sein Schema ist nach BABES folgendes:

Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes Tage	Menge der injizierten Emulsion ccm
1.	10 + 12	
2.	12 + 11	
	9 + 8	
	8 + 7	4
	7 + 6	
3.	10 + 8	
	7 + 4	
	5 + 4	3
	4 + 3	
4.	10 + 8	4
	7 + 6	
	5 + 4	3
	3 + 2	
5.	10 + 9	4
	7 + 6	
	5 + 4	3
	3 + 2	
6.	9 + 7	4
	5 + 3	3
	2 + 1	
7.	10 + 9	
	9 + 7	
8.	9 + 7	
	6	
9.	7 + 6	4
	5	
10.	6 + 5	
	4	
11.	4	
	3	
12.	Pause	
13.	13 + 12	
	11 + 10	
14.	7	4
	6	
15.	6	
	5	

Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes Tage	Menge der injizierten Emulsion ccm
16.	4	
	3	
17.	2	
18.	10	
	10 + 9	
	1	
	8 + 9	
19.	11	
	10	
	9	
	8	
20.	9 + 8	
	8	
	8 + 7	
	7	
21.	7 + 7	
	7	4
	7 + 6	
22.	7 + 6	
	6	
	6 + 5	
23	6 + 5	
	5	
24.	5	
	5 + 4	
25.	4	
	4 + 3	
26.	3	
	3 + 2	
27.	4	
28.	5	
29.	4	
30.	3	
31.	2	

Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes	Menge der injizierten Emulsion
1.	12. 10	
2.	8. 7	4 ccm
3.	6. 5	
4.	4. 3	

Dieselbe Serie wird noch 2 mal ohne Pause wiederholt.

Högyes bemerkt, dass Bujwid seine Injektionen im Sommer mit 8, im Winter mit 10tägigem Mark beginnend bis zum 2tägigem Mark herabsteigt.

Auch Verfasser zog es vor, das ursprünglich acceptierte unwesentlich modifizierte Pasteursche Schema in der Weise zu verändern, dass früher virulentes Mark gegeben wurde, und dass die virulenten Injektionen die anderen erheblich überwogen. Diese Schemata Marx' sind folgende.

I. Leichtes Schema.

Tag der Injektion	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	
Alter des Markes	8. 7.	6. 6.	5	5	4	3	3	
Tag der Injektion	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.
Alter des Markes	5	5	4	4	3	3	2	2
Tag der Injektion	16.	17.	18.	19.				
Alter des Markes	5. 4.	3	4	3.				

II. Intensives Schema.

Tag der Injektion	1.	2.	3.					
Alter des Markes	8. 7. 6.	5. 4.	4. 3.					
Tag der Injektion	4.	5.	6.	7.	8.	9.		
Alter des Markes	5. 5.	4. 4.	3	3	2	2		
Tag der Injektion	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.
Alter des Markes	5	5	4	4	3	3	2	2
Tag der Injektion	18.	19.	20.	21.				
Alter des Markes	4	3	2	2.				

Beck änderte dann das leichte Schema etwas ab, um einige Tage an der Behandlung zu sparen, da dies bei der großen Zahl der Patienten eine immerhin erhebliche Ersparnis für die Gesamtheit bedeutet. Dieses Schema lautet wie folgt.

Tag der Injektion	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Alter des Markes	8. 7.	6. 6.	5	5	4	3	3	5. 4
Tag der Injektion	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
Alter des Markes	4	3	3	2	2	5. 4	3	2

Außer diesen hier mitgeteilten Modifikationen des Pasteurschen giebt es noch eine ganze Reihe andere. Die meisten Anstalten behandeln nach ihren eigenen Schemata, welche sich aber alle, wie die hier mitgeteilten, den Pasteurschen im Prinzip völlig anschließen und nur auf praktische oder theoretische Erwägungen basierte Veränderungen zeigen. Gelegentlich der Besprechung der Theorie der Schutzimpfung werden wir noch einmal Gelegenheit haben, auf diesen Gegenstand zurückzukommen.

I. Leichtes Schema.

Tag der Injektion	Grad der Dilution	Menge der injizierten Emulsion ccm	Tag der Injektion	Grad der Dilution	Menge der injizierten Emulsion ccm
1.	1/10000 + 1/8000		8.	1/1000	1½
	1/6000 + 1/5000	3		1/500	1
2.	1/5000		9.	1/200	
	1/2000	2	10.	1/6000 + 1/5000	3
3.	1/2000			1/2000	2
	1/1000	1½	11.	1/2000	
4.	1/1000			1/1000	1½
	1/500	1	12.	1/1000	
5.	1/200			1/500	1
6.	1/6000 + 1/5000	3	13.	1/200	
	1/2000	2	14.	1/100	
7.	1/2000				
	1/1000	1½			

2. Högyes Methode der Impfung mit diluiertem Virus fixe.

Diese Methode ist ihrem Wesen nach weiter oben schon ausführlich erörtert worden und erübrigt sich nur noch an dieser Stelle auf die Ausführung derselben kurz einzugehen.

Högyes geht von dem verlängertem Mark aus und stellt sich durch Verreiben von ein Teil Mark mit 100 Teilen sterilisierter 0,7 proz. Kochsalzlösung zunächst eine Urlösung her, die zu den weiteren Verdünnungen als Ausgang dient. Aus dieser Grundlösung werden folgende Dilutionen angefertigt: 1:200, 1:500, 1:1000, 1:2000, 1:5000, 1:8000, 1:10000.

Für die Injektionen dienen zwei Schemata, eins für leichtere Hand- und Fußwunden und eins für Kopf- und Gesichtsverletzungen.

II. Intensives Schema.

Tag der Injektion	Grad der Dilution	Menge der injizierten Emulsion ccm	Tag der Injektion	Grad der Dilution	Menge der injizierten Emulsion ccm
1.	1/10000 + 1/8000 + 1/6000	3	11.	1/200	1
	1/5000 + 1/2000	3—2	12.	1/1000 + 1/5000	3
2.	1/5000 + 1/2000	3—2		1/2000 + 1/1000	2—1½
	1/1000 + 1/500	1½—1	13.	1/1000 + 1/500	1½—1
3.	1/200	1		1/200	1
4.	1/6000 + 1/5000	3	14.	1/6000 + 1/5000	3
	1/2000 + 1/1000	2—1½		1/2000 + 1/1000	2—1½
5.	1/1000 + 1/500	1½—1	15.	1/1000	1½
	1/200	1		1/500	} 1
6.	1/6000 + 1/5000	3	16.	1/200	
	1/2000 + 1/1000	2—1½	17.	1/1000 + 1/5000	3
7.	1/1000	1½		1/2000 + 1/1000	2—1½
	1/500	1	18.	1/1000	1½
8.	1/200			1/500	
9.	1/6000 + 1/5000	3	19.	1/200	} 1
	1/2000 + 1/1000	2—1½	20.	1/100	
10.	1/1000	1½			
	1/500	1			

3. Andere Methoden der Impfung.

a. Methode Babes-Puscariu.

Diese von Puscariu in Jassy ständig benutzte Methode beruht auf der Entdeckung von Babes, dass durch Erwärmen einer Emulsion Virus fixe auf 56°—58° eine Verminderung der Virulenz eintritt, die von der Dauer der Einwirkung abhängig ist, und dass man durch systematisches Erwärmen sich ganz unvirulente und abgeschwächte Emulsionen in analoger Weise, wie durch die Trocknung herstellen kann. Denselben Effekt erreicht man, wenn man anstatt verschieden lange Zeit auf 58° ein und dieselbe Zeit (10 Minuten) auf verschiedene Temperaturen erhitzt.

Die durch das Erhitzen erzielten Grade der Abschwächung ergiebt das Resultat der Verimpfung auf Kaninchen. Babes giebt für die Erhitzung der Emulsion auf 58°—56° folgende Daten.

40 Minuten auf 58° erwärmtes Rückenmark tötet Kaninchen nicht mehr
32 » » 58° » » » » in 20 Tagen
24 » » 58° » » » » » 16 »
24 » » 56° » » » » » 16 »
16 » » 58° » » » » » 12 »
8 » » 58° » » » » » 12 »
4 » » 58° » » » » » 11 »
2 » » 58° » » » » » 9 »

Puscariu stellte folgenden Wirkungswert der 10 Minuten auf verschiedene Temperaturen erhitzten Emulsionen fest.

Ist die Emulsion 10 Minuten erhitzt auf

80°, 70°, 60°, bleiben die Tiere am Leben.
50° sterben die Tiere nach 11—12 Tagen.
45° » » » » 11 »
40° » » » » 10 »
35° » » » » 9 »
30° » » » » 9 »
nicht erhitzt sterben die Tiere nach 8 Tagen.

Babes benützt die Methode der Erwärmung nur dann, wenn die Serie des getrockneten Markes durch irgend einen Zufall abgerissen ist. Dass sie wirklich brauchbar ist, das lehrt das Tierexperiment und der Erfolg der Impfungen in Jassy, welche denen anderer Institute nicht nachstehen. Als sehr bequem kann sie doch aber sicher zum mindestens nicht bezeichnet werden, und ist wohl nicht anzunehmen, dass sie anders als als Notbehelf sich sonst Eingang verschafft.

b) Die rumänische Methode.

Babes versuchte die allerdings nur schwach immunisierende Wirkung von auf 80° erhitzten Filtraten von Virus-fixe-Emulsionen, die also als solche unvirulent sind, für die Schutzimpfung zur weiteren Sicherung des Erfolges nutzbar zu machen. Babes geht in der Weise vor, dass er die Gehirnsubstanz von an Virus fixe zu Grunde gegangenen Tieren mit seinem künstlichen Serum im Verhältniss 1:100 emulgiert, dann filtriert und auf 80° erhitzt. Mit dieser Flüssigkeit stellt Babes die Emulsionen der Impfmarke her, die er nach der Pasteurschen Methode trocknet. Seine Erfolge bezeichnet Babes seit Anwendung dieser Methode als ganz vorzüglich. Er hatte seitdem keine Impfverluste mehr, wenn auch in einigen Fällen als Ausdruck der Giftwirkung vorübergehende Paralysen sich einstellten. Der Vollständigkeit halber sei gleich erwähnt, dass Babes außerdem in manchen Fällen gleichzeitig eine Behandlung mit Immunserum anwandte, ein Verfahren auf welches weiter unten noch eingegangen werden wird.

c) Die italienische Methode.

Tizzoni & Centanni bauten die von Wyrsikowsky gefundene Thatsache, dass sich Wutgehirnemulsionen durch Magensaft in systematischer Weise abschwächen lassen, zu einer Methode der Schutzimpfung aus. Sie gründeten darauf die sogenannte italienische Methode der Behandlung, die sich ausschließlich dieses Vorgehens der Abschwächung bedient. Die Erfolge, die Tizzoni & Centanni erzielten, sollen den nach der Pasteurschen Methode angeblich überlegen sein.

d) Ferrans Methode.

Dass man in ganz ausgezeichneter Weise Tiere ausschließlich mit unverändertem Virus fixe immunisieren kann, ist bereits mehrfach erörtert worden. Ferran in Barcelona, wandte eine solche Behandlung auch für die Schutzimpfung am Menschen an. Er handhabt dieselbe so, dass die Möglichkeit eine Rage laboratoire, wie er Högyes brieflich mitteilte, ausgeschlossen ist. Die Erfolge sollen günstig sein. Von dem ersten Tausend starben nur zwei, von dem zweiten Tausend gelangte er aber bereits zum 784. Fall, ohne dass nur ein einziger tödlich geendet hätte. Es würden also seine Resultate eine Bestätigung der Anschauungen des Verfassers sein über das Verhältnis, in dem das Virus fixe dem Menschen gegenüber steht.

B. Schutzimpfungen an Tieren.

Högyes schlug vor solche Impfungen bei Hunden eventuell zwangsweise einführen zu wollen. Es handelt sich da natürlich in erster Linie um präinfektionelle Impfungen, die ja natürlich möglich sind. Da die Immunität sich vererbt, so erachtet es Högyes nicht für unmöglich, dass es gelingt auf diese Weise mit der Zeit die Lyssa der Hunde und damit die der anderen Tiere und der Menschen auszurotten. Für durchführbar hält Verfasser einen solchen Vorschlag kaum.

Eine postinfektionelle Impfung scheint Verfasser absolut verwerflich; da eine solche doch immer in einer Anzahl von Fällen versagt, so birgt sie eine große Gefahr in sich. Das Objekt steht wahrlich dazu in keinem Verhältnisse und tritt hier, wie bei vielen anderen Tierkrankheiten, sicher das allgemein übliche und vorgeschriebene Verfahren des rücksichtslosen Tötens ins vollste Recht.

Anders steht es mit der Schutzimpfung von Herbivoren. Hier schreibt schon das Gesetz nicht eine Tötung des verletzten Tieres vor, denn einmal ist die Infektionsgefahr, die solche kranken Tiere für den Menschen bieten, eine sehr geringe, und dann handelt es sich hier ja um erhebliche Objekte, die nicht ohne weiteres dem Nationalwohlstand entzogen werden können.

Wie wir gesehen, gelingt es Herbivoren durch intravenöse Injektionen von Speichel wütender Tiere und, was für die Impfung natürlich jetzt allein in Betracht kommt, von Virus-fixe-Emulsionen wutimmun zu machen, und hat sich eine solche Behandlung auch noch nach der Infektion als gangbar erwiesen (Nocard & Roux). Mit dieser Methode sind Kühe und Pferde von manchen Seiten (Moncet) erfolgreich behandelt worden. Andere Autoren waren weniger glücklich. So berichtet Conte, dass ihm von 5 Pferden, die er wenige Tage nach der Verletzung behandelte, 4 an Tollwut zu Grunde gingen. Das Geschick des 5. Tieres war nicht zu ermitteln.

Auch die Högyessche Methode, die allerdings etwas umständlicher ist, eignet sich für die Behandlung von Tieren. Es berichten über solche Impfungen z. B. Kurtz & Aujeszky. Unter 47 Fohlen brach bei 7 Tollwut aus. Die Untersuchung der übrigen ergab bei 7 das Vorhandensein von Narben. Alle diese Tiere wurden dann nach Högyes behandelt und blieben gesund. Möglicherweise handelt es sich da um einen Erfolg der Schutzimpfung.

Die experimentell festgestellte Möglichkeit der Impfbehandlung nach Lyssainfektion bei Tieren und die wenn auch noch spärlichen Erfolge

sollten doch dazu beitragen, bei geeigneten Fällen, also in erster Linie bei Verletzungen von Rindern und Pferden wenigstens den Versuch zu machen, durch eine postinfektionelle Behandlung zu retten, was noch zu retten ist.

Erfolge der Schutzimpfung.

Bei Beurteilung der Erfolge der Schutzimpfung verschiedener Anstalten sind stets verschiedene Faktoren in Rechnung zu ziehen. So muss man sich immer die Frage vorlegen, wie steht es denn mit der Beobachtung der Entlassenen, ist diese eine zuverlässige? Bei vielen exotischen Instituten ist das sicher nicht der Fall und kann auch nicht möglich sein, denn nur mit Hilfe der Behörden wird sich eine genaue Kontrolle durchführen lassen. Auch hier können wohl die deutschen Bestimmungen als höchst zweckmäßig angesehen werden, die eine einjährige Beobachtung der Heimatsbehörde des Entlassenen garantieren. Stirbt innerhalb dieser Zeit der Patient an Lyssa oder an verdächtigen Symptomen, so hat die polizeiliche Eröffnung der Schädelhöhle zu erfolgen und ist nebst Krankheitsbericht Gehirn in Glycerin eingelegt zur Anstellung der diagnostischen Impfung dem Impfinstitut einzusenden.

Gewiss lässt sich hier der Einwand machen, dass auch Todesfälle an Wut später als ein Jahr nach der Entlassung aus der Behandlung vorkommen. Das sind aber so exorbitant seltene Fälle, dass sie im allgemeinen nicht berücksichtigt zu werden brauchen, und wird dann auch so sicher Mitteilung erfolgen.

Wenn es so durch geeignete Maßnahmen auch gelingt mit Sicherheit festzustellen, wieviel der Geimpften eventuell trotz der Impfung an Wut zu Grunde gehen, so lässt sich eine genaue zahlenmäßige Angabe der durch die Impfung Geretteten nicht machen, da, wie wir gesehen, die Anschauungen über den Prozentsatz der Todesfälle bei Nichtbehandelten weit auseinandergehen.

Des ferneren ist bei der Beurteilung der Erfolge der Behandlung zu berücksichtigen, dass nach allen Beobachtungen Immunität erst c. 14 Tage nach Abschluss der Behandlung eingetreten zu sein scheint. Infolgedessen ist es eigentlich nicht angängig Todesfälle, die in dieser Zeit auftreten, als Misserfolge der Schutzimpfung anzusehen. Infolgedessen besteht der Brauch, definitiv nur diejenigen Todesfälle zu rechnen, die sich nach dem 15. Tag der Entlassung ereignen. Die Zahlen, die das Pariser Institut für die Jahre 1886—1902 angiebt, sind folgende:

	Zahl der Behandelten	Todesfälle nach 15 Tagen	
1886	2071	25	0.94
87	1770	14	0.79
88	1662	9	0.55
89	1830	7	0.38
90	1540	5	0,32
91	1559	4	0,25
92	1790	4	0.22
93	1648	6	0.36
94	1387	7	0.50
95	1520	5	0.33
96	1308	4	0.30
97	1526	6	0.39
98	1465	3	0.20
99	1614	4	0.25
1900	1420	4	0.35
01	1321	5	0.38
02	1105	2	0.18

Andere Pasteur-Institute haben ähnliche Resultate; so starben z. B. im Charkower Institut in den Jahren 1892—1901 von 939% behandelten Personen 56 = 0,57 später als 15 Tage nach Abschluss der Behandlung.

Sehr günstig waren die Erfolge in Lille, wo von 1897 Behandelten nur 0,22% starben.

Die Mortalität des Berliner Institutes beträgt für die Zeit 1898—1901 insgesamt 0,55%. Auf die einzelnen Jahre verteilen sich die Todesfälle wie folgt:

	Behandelte	Todesfälle nach 15 Tagen	%
1898	137	0	0
1899	384	1	0,27
1900	332	2	0,6
1901	230	3	0,87

Diese Zahlen scheinen zum Teil etwas höher zu liegen als die des Pariser Institutes, aber das ist nur scheinbar; es ist der Erfolg der Schutzimpfung aus folgenden Gründen in der deutschen Anstalt mindestens denen in anderen gleich. Es giebt, soweit dem Verfasser wenigstens bekannt ist, kein anderes Institut, bei dem die Behandelten der Gruppe A und dann der Gruppe B in so starker Weise die der Gruppe C überwiegen, wie es im deutschen Institut dank den bei der Einrichtung getroffenen Maßnahmen zur Erlangung der Köpfe der gebissenen Tiere und den sonstigen Einrichtungen besteht. Je mehr die Gruppe C sinkt und je sicherer dann auch wohl möglich hier Wut anzunehmen ist, d. h. je strenger die Auswahl der Aufzunehmenden ist, um so mehr wird die Aussicht steigen, thatsächlich nur Infizierte zu behandeln. Dies wird naturgemäß unter Umständen in einer etwas höheren Mortalität zum Ausdruck kommen. Die Verteilung der Gebissenen der einzelnen Gruppen stellt sich prozentualiter für die Jahre 1898—1901 im Berliner Institut wie folgt:

Gruppe	A	B	C
1898	64,9	24,9	10,2
1899	75,8	11,3	12,9
1900	65,4	17,7	10,9
1901	64,4	26,0	9,6

Sehen wir im Vergleich dazu die entsprechenden Zahlen des Pariser Institutes aus dem Jahre 1902, welches ungefähr die gleiche Zahl von Behandelten umfasst (1102) an, so erhalten wir folgenden Wert:

A : 13,5% B : 56,5% C : 30%.

Bei vielen Instituten verschieben sich die Zahlen noch ganz bedeutend zu Ungunsten der Gruppe A u. B.

Fassen wir zusammen, so beträgt die Mortalität der Gebissenen und Nichtbehandelten ca. 6—10% und sinkt sie dank der Pasteurschen Schutzimpfung auf durchschnittlich 0,3 — 0,5% herab.

Die Theorie der Schutzimpfung.

Völlige Klarheit über das Zustandekommen der Immunität herrscht noch nicht, doch haben sich die Anschauungen wohl so weit geklärt, dass man ein im großen und ganzen richtiges Bild sich über diesen Vorgang machen kann.

Als wohl nicht zutreffend werden die Anschauungen von Högyes bezeichnet werden müssen. Dieser nahm an, dass es sich bei der Lyssaimmunisierung um Schaffung eines spezifisch refraktären Zustand des Zentralnervensystems handele. Die Nervenzellen werden durch die allmähliche Zufuhr von Lyssagift mit diesem imprägniert, so dass die später von der Verletzung ins Zentralnervensystem gelangenden Mikroben nur lyssatoxinfeste Nervenzellen vorfinden.

Gegen diese Theorie machte Verfasser geltend, warum denn nicht die Immunisierung am Menschen gerade so gut mit Straßenvirus als mit Virus fixe durchgeführt werden könnte, und wie es dann möglich sein sollte, durch eine einmalige Injektion sehr großer Mengen Virus und zwar Virus fixe glatt zu immunisieren.

Verfasser versuchte eine andere Erklärung zu geben und ging zunächst davon aus, dass das Virus fixe offenbar als immunisierendes Agens eine ganz besondere Stelle einnimmt. Dass dasselbe in der Praxis der Schutzimpfung sich als ganz uninfektiös erwiesen hat, und dass auch sonst bei subkutaner Applikation die Tendenz desselben zu infizieren minimal ist im Vergleich zum Virus der Straße, ist weiter oben erörtert worden. Ebenso ist gezeigt worden, dass damit aber seine toxischen Fähigkeiten nichts zu tun haben. Wenn es infolge der systematischen Kaninchenpassagen, vielleicht auch besonders durch das konstante Einbringen in das Gehirn, an seinen vitalen Fähigkeiten eingebüßt hat, und sich gegen die an ungünstigeren Stellen auf das Virus eindrängenden Momente nicht halten kann, so braucht seine Toxizität nicht geringer zu sein, als die des Virus der Straße.

Fassen wir zusammen, so immunisieren wir erstens mit einem Virus, welches relativ leicht im Organismus zerstört wird, und zweitens mit einem solchen, dass von den bekannten Arten des Wutvirus sich durch die größte Giftigkeit auszeichnet. Dass nun diese Wuttoxine zum mindesten eine erhebliche Rolle in der Tollwutimmunität spielen, das wissen wir durch die Untersuchungen von Babes, der zeigte, dass man mit unvirulentem aber noch immerhin toxischem Material immunisieren kann, wenn auch nicht in durchweg ausreichender Weise, so dass Babes diese Toxine nur als Hilfsmittel der Behandlung bewertet und auch nur bewerten kann.

Man kann wohl sicher annehmen, dass diese stabilen neben leichter zerstörbaren Toxinen es sind, die die Immunität, wie sie die Schutzimpfung erzeugt, hervorrufen. Ein großer prinzipieller Unterschied zwischen der Immunisierung mit dem lebenden Virus und der durch Toxine kann doch wohl kaum als bestehend angenommen werden. Der Unterschied ist sicher nur ein gradueller, bedingt dadurch, dass es zwar gelingt, Wuttoxine aus totem Material darzustellen, dass dies aber nur ein minimaler Bruchteil der vorhandenen ist, und dass sicher für die Immunität wertvolle labile Stoffe bei den eingreifenden Methoden der Darstellung zu Grunde gehen. Das ist doch auch nicht etwas, was mit den übrigen Erfahrungen im Widerspruch steht. Will man ein Kaninchen gegen Cholera immunisieren, so kann man dies mit totem, oder mit lebendem Material erreichen. Nimmt man totes, so muss man schon die kolossale Dose von 3 abgetöteten Agarkulturen injizieren, nimmt man lebende, so reicht schon zur Erzielung desselben Effektes der Bruchteil einer einzigen Oese aus. Auch dies kann doch nur durch eine Schädigung von für die Immunität wichtigeren Substanzen durch das Erwärmen erklärt werden.

Wenn daher Verfasser die Abtötung des Virus durch den Organismus als eine so schonende bezeichnet, wie es sonst nicht erreicht werden kann, so widersprechen dem nicht, wie Kraus meint, die Versuche von Babes mit Wuttoxinen zu immunisieren, sondern sie bestätigen sie vielmehr.

Verfasser fasste seine Anschauungen über das Zustandekommen der Immunität nach der Schutzimpfung in folgenden Worten zusammen.

»Das lebende aber durch die Kaninchenpassagen modifizierte Wutvirus wird infolge seiner dem menschlichen Organismus gegenüber herabgesetzten Resistenz, ehe es das Zentralnervensystem erreichen kann, sicher abgetötet. Der nun frei werdende Inhalt des abgetöteten und der Auflösung verfallenen Wutmikroben übt den notwendigen, die Immunität hervorrufenden Reiz auf die Organe aus, welche dazu berufen sind die spezifischen Antikörper der Lyssa zu produzieren.«

Die Lyssaimmunität ist demnach in Parallele zu stellen mit den Vorgängen, die sich bei der Immunisierung gegen Cholera, Typhus, Pest u. s. w. abspielen. Verfasser glaubt deshalb auch, dass die gewonnenen Schutzstoffe ausschließlich oder vorwiegend in die Gruppe der baktericiden gehören, und dass antitoxische im wahren Sinne quantitativ sicher hinter diesen zurückstehen werden.

Gegen diese Anschauungen hat sich Babes gewandt. Auf seine Einwände gegen die Annahme der Resistenzabschwächung des Virus fixe ist bereits weiter oben (Virus fixe und Straßenwut) eingegangen worden. Es sei hier nur angeführt, wie denn nach den Anschauungen von Babes das Zustandekommen der Immunität nach der Schutzimpfung zu erklären sei. Babes sagt:

»Die Schutzimpfung mit Virus fixe darf so gedacht werden, dass der Organismus hierdurch zur Bereitung antirabischen Serums angeregt wird, welches Serum den Mikroben zerstört. Die auffallende Leukocytose, welche ich bei der Wut nachweisen konnte, scheint dafür zu sprechen, dass den Leukocyten eine große Rolle bei der Bildung oder Vermehrung der Immunkörper zukommt. Jedenfalls stehen die Alexine oder Komplexwerte in inniger Beziehung zu den Leukozyten und nach Bordet ist auch der Zwischenkörper ein Produkt derselben. Infolge der Injektion kommt es zunächst darauf an, ob der Organismus genügenden Zwischenkörper besitzt, um das Virus an das Komplement zu binden. Offenbar besitzen Mensch und Affe größere Mengen des Immunkörpers derselben als Kaninchen, indem meine Untersuchungen dazu führten anzunehmen, dass das Blut immunisierter Menschen kräftiger immunisiert als jenes von Tieren, und selbst normales Menschenblut und menschliche Gehirnsubstanz besser gegen Wut schützen als normales Kaninchenblut oder Kaninchenhirn. Wenn nun das Wutvirus lange Zeit durch den Kaninchenkörper geleitet wird, wo es keine kräftigen Antikörper findet, wird es offenbar schon von den normalen Antikörpern des Menschen energischer angegriffen und gebunden, indem dieser Vorgang selbst zur Vermehrung des Zwischenkörpers oder mit anderen Worten zur Immunisierung führt.«

Diese Worte, besonders aber die letzten hier gesperrt gedruckten (im Original sind sie es nicht) decken sich nach Ansicht des Verfassers völlig mit den von ihm vertretenen Anschauungen, so dass eine prinzipielle Meinungsverschiedenheit über das Zustandekommen der Lyssaimmunität nach der Schutzimpfung zwischen Babes und Verfasser demnach wohl kaum besteht.

In letzterer Zeit haben sich dann noch Kraus, Keller & Clairmont experimentell mit dieser Frage beschäftigt, und sind unter Beibringung eines bedeutenden und wichtigen Thatsachenmaterials zu denselben Anschauungen gekommen, wie sie Verfasser vornehmlich aus dem ungeheuren Material der menschlichen Schutzimpfung im Verein mit einigen Experimenten von ihm und vielen anderen geschöpft hat, und wohl trotz der gegenteiligen Ansicht dieser Autoren zu schöpfen berechtigt war.

Auch diese Autoren bekennen sich zu der Anschauung, dass das Wesen der Lyssaimmunität sich mit der gegen Cholera u. s. w. erzeugten deckt. Sie konnten die früher gefundene Thatsache bestätigen, dass das Serum normaler Tiere nicht, wohl aber das immunisierter Tiere rabicid wirkt. Sie konnten ferner im Tier den überaus wichtigen Nachweis erbringen, dass das einem Immuntier eingeführte Virus, sei es nun intracerebral sei es intravenös verabfolgt, zerstört wird, dass also der Schutz offenbar in dieser rabiciden Wirkung des Serums zu suchen ist. Allerdings stehen sie hier, wie von ihnen hervorgehoben wird, in einem Widerspruch zu Centanni, der zeigte, dass vaccinierte Tiere, deren Serum rabicide Eigenschaften hat, bei zu frühzeitiger Infektion dieser erliegen. Dieser Autor stellte dann noch fest, dass in einem späteren Zeitpunkt das Tier noch immun ist, ohne dass dem Serum noch rabicide Wirkungen zukommen.

Letzterer Punkt steht ganz besonders nach Ansicht des Verfassers nicht in einem Widerspruch zu den Arbeiten von Kraus und seinen Mitarbeitern, denn in der praktischen Immunisierung sind auch derartige Verhältnisse bekannt, in welchen wohl der schließliche Eintritt einer histogenen Immunität angenommen werden muss.

Dass die Verhältnisse bei der Schutzimpfung des Menschen grade so liegen, konnten dann gleichfalls Kraus & Kreissl nachweisen, die zeigten, dass normalen Menschenseris selbst in Dosen von 1 ccm keine rabicide Wirkung zukommt, während im Serum von 5 Schutzgeimpften sich 18—22 Tage nach dem Abschluss der Impfung rabicide Eigenschaften nachweisen ließen.

Es sei nun noch gestattet, aus Anlass dieser theoretischen Betrachtungen über das Zustandekommen der Immunität die Frage kurz zu erörtern, ob und wieweit etwa die fortgeschrittenen theoretischen Kenntnisse der Anlass zu einer Revision der Methoden der Impfung sein könnten.

Dass eine Schutzimpfung stets mit Erfolg verbunden sein muss, das wird sich niemals erreichen lassen. Ebenso wie wir sehen, dass einzelne Tiere bei Immunisierungsversuchen sich ablehnend verhalten, und nicht zur Produktion eines hochwertigen Immunserums gebracht werden können, oder wie auch die Pockenschutzimpfung in einem minimalen Bruchteil zwar, aber doch immerhin in manchen Fällen, nicht zu einem Impfschutz führt, so muss sicher auch bei der Immunisierung gegen Tollwut damit gerechnet werden, dass nicht bei allen Menschen der Schutz hoch genug getrieben werden kann. Es sei hier vielleicht an eine Beobachtung erinnert, die Verfasser bei der intraperitonealen Immunisierung von Kaninchen machte: Es gelang, mit einer einzigen Ausnahme, allen Tieren den höchsten Grad der Immunität zu verleihen; das Tier, das sich nicht als immun erwies, war tragend. Solche individuelle Verhältnisse werden aber auch bei der humanen Schutzimpfung stets mitspielen.

Dann braucht die Immunität Zeit. Kraus & Kreissl zeigten, dass erst nach rund 3 Wochen rabicide Stoffe im Serum nachweisbar waren. Den Eintritt der Immunität rechnet man auf Grund des Tierexperimentes

erst zu Beginn der 3. Woche nach Abschluss der Behandlung. Dieser späte Eintritt der Immunität ist aber doch offenbar bedingt durch die schonende Behandlung, die erst allmählich nennenswerte Mengen wirklichen Virus zuführt. Sollte man nun in der Erkenntnis der Ungefährlichkeit des Virus fixe für den Menschen bei subkutaner Applikation nicht sofort mit großen Mengen frischen Materials in allen Fällen vorgehen? Die Experimente des Verfassers hatten gezeigt, dass mit einer einzigen Injektion immunisierte Kaninchen schon am 12. Tage nach Beginn der Behandlung völlig refraktär waren. Da so kurze Inkubationen wohl kaum beim Menschen vorkommen, müsste man also mit einer ähnlichen Methode thatsächlich alle Menschen, die sich überhaupt immunisieren lassen, so schnell immunisieren können, dass die mehr oder weniger lange Dauer der Inkubation ganz gleichgiltig wäre. Die Injektionsschemata vieler Institute haben solchen Erwägungen zum Teil Rechnung getragen, und man ist dazu gekommen immer früher virulentes Material zu geben. Verfasser glaubt, dass man wohl berechtigt wäre hier allmählich immer intensiver vorzugehen, allerdings wird man zunächst eins nicht vernachlässigen dürfen, dass das Tollwutmark nicht nur virulent, sondern toxisch ist, und zwar, wie Babes gezeigt hat, auch toxisch für den Menschen. Dieser letztere Umstand wird immer zu großer Vorsicht bei einer weiteren Verstärkung führen müssen und würde wohl auch die Ursache sein, dass eine Behandlung mit einer einzigen oder wenigen Injektionen sich als nicht gangbar erweisen würde.

Spezifische Schutzstoffe und deren Anwendung in der Praxis.

Babes & Lepp waren die ersten, die zeigten, dass das Serum gegen Wut immunisierter Tiere Eigenschaften hat, die es befähigen, anderen Tieren Immunität zu verleihen. Diese im Jahre 1889 publizierten Experimente waren um so bedeutsamer, als es die ersten waren, die überhaupt in exakter Weise zeigten, dass in das Serum des immunisierten Tieres Stoffe übergehen, welche gegen das Virus, mit dem das Tier behandelt war, gerichtete Eigenschaften haben.

Babes & Lepp und später Babes & Cerschez konnten feststellen, dass es gelingt, mit dem Serum systematisch immunisierter Hunde andere Hunde sowohl gegen eine subdurale Infektion mit Straßenwut, wie auch gegen die natürliche Infektion durch den Biss toller Hunde zu schützen. Kaninchen zu schützen gelang nicht vollkommen, doch wurde die Inkubation so verzögert, dass an der Möglichkeit, mit einem noch besseren Serum Schutz zu erzielen, nicht zu zweifeln ist, denn die Kontrollkaninchen gingen nach 18—21 Tagen zu Grunde, während die vaccinierten Tiere erst 50—62 Tage nach der Infektion der Wut erlagen. Bei späteren Versuchen wurden übrigens so günstige Resultate an Kaninchen nicht wieder erreicht, wohl aber stets an Hunden. Hier war das Serum auch dann noch wirksam, wenn es gleich nach der Infektion gegeben wurde. Später gelang es Babes & Talasescu in zwei Fällen nach der Infektion auch Kaninchen durch Immunblut zu retten, aber diese Tiere erhielten während 12 Tage täglich 2—10 ccm Serum! Experimentell war also durch diese Versuche schon der Schutzwert eines Lyssaimmunserums in jeder Beziehung bewiesen worden.

Auf dieser Basis arbeiteten dann TIZZONI & SCHWARZ und später TIZZONI & CENTANNI weiter, und konnten die Resultate von BABES und seinen Mitarbeitern im vollen Umfang bestätigt werden. Diesen Autoren gelang es dann Schafe und Hunde, die sie mittels der italienischen Methode (Abschwächung des Virus durch Magensaft) immunisierten, zu einer sehr bedeutenden Höhe der Immunität zu treiben. Sie konnten ein Serum erzielen, von dem 1½ Tropfen genügten, um ein Kaninchen von 2 kg gegen die Infektion mit Straßenwut zu schützen. Der Schutzwert dem fixen Virus gegenüber war natürlich ein erheblich geringerer. Es waren hier für ein 1 kg schweres Kaninchen 10 ccm erforderlich. Diese Differenz ist allerdings eine ganz kolossale, und sie legt die Vermutung nahe, dass das angewandte Straßenvirus doch zu einem gewissen Grade wenigstens abgeschwächt war, was dann die im Vergleich zu anderen Autoren und zu den Erfolgen bei Anwendung des fixen Virus so überaus glänzenden Resultate erklären würde. Aber auch dann sind die Ergebnisse von TIZZONI und seinen Mitarbeitern hochbedeutsame.

Es lag nun nahe, diese Resultate wenigstens insofern für die Schutzimpfung nutzbar zu machen, dass man zu einer Simultanimpfung überging, bei der gleichzeitig Serum und Virus gegeben wurde. Auch hier gebührt wieder BABES das Verdienst der Initiative und er hat schon im Jahre 1890 sein Augenmerk auf die Simultanimpfung gerichtet, die später an anderer Stelle so oft Triumphe feiern sollte, und die Immunsera für die Prophylaxe verwandt. BABES berichtet über die erste Anwendung des Serums als Prophylacticum wie folgt:

»Die ersten Fälle, in welchen ich diese Methode ausgeführt hatte, betrafen 12 von Wölfen furchtbar am Kopf gebissene Personen aus der Bukowina. 12 zu gleicher Zeit von den Wölfen weniger stark gebissene Personen wurden nur nach der modifizierten PASTEURschen Methode geimpft; 5 dieser Personen kamen erst nach 10 Tagen in Behandlung, und bei einer deklarierte sich die Wut schon 4 Tage später. Die 12 stärker gebissenen Personen bekamen zugleich mit der PASTEURschen Impfung jeden Tag 10 g Blut immunisierter Hunde und Menschen. Eine einzige dieser Personen starb im Verlauf der Behandlung an Wut, während 2 der weniger schwer gebissenen, aber nur nach PASTEUR geimpften während der Behandlung starben. Ebenso starb die einzige gebissene Person, die sich der Behandlung nicht unterworfen hatte. Seitdem bekommen alle schwer am Kopf gebissenen Personen zu Beginn der Behandlung 2—3 Injektionen immunen Blutes oder Blutserums und dieselben werden noch 2—3mal in den Pausen der PASTEURschen Behandlung wiederholt.«

Angesichts der Impferfolge, die BABES mit dieser »rumänischen Methode« hatte, und der experimentellen Feststellungen lässt sich wohl nicht mehr daran zweifeln, dass einem Lyssaimmunserum ein prophylaktischer Wert zukommt, und dass es sich voraussichtlich als Prophylacticum allmählich weiter einbürgern wird.

Wenn nun aber auch Hoffnungen auf Grund der von TIZZONI & CENTANNI mitgeteilten Heilungen von bereits wutkranken Kaninchen durch Serum auf dieses als Therapeuticum gesetzt worden sind, so muss unumwunden eingestanden werden, dass sich solche auch nicht im geringsten bei kritischer Betrachtung erfüllt haben, und es scheint mir auch nach Lage der Sache die Aussicht auf ein Heilmittel gegen die Tollwut recht gering zu sein. BABES hat in dieser Richtung hin Versuche am Menschen angestellt, ohne jeden Erfolg.

Auch die Rettung des Wutkranken durch Einverleibung von Gehirn wutimmunisierter Tiere, dem nach den Untersuchungen von Babes, Högyes und Centanni erhebliche Mengen von Schutzstoffen anhaften, ist, wie Babes berichtet, niemals gelungen. Auch Verfasser hat in einem Fall von Lyssa humana Injektionen von dem ganzen Gehirn eines hochimmunen Hundes ohne den allergeringsten Erfolg gegeben.

Die Aussichtslosigkeit der Behandlung mit einem Immunserum erklärt sich wohl zunächst aus der besonderen Wirkungsweise des Immunblutes. Die Wirkung des Immunserums ist, wie nach der Erörterung des Zustandekommens der Immunität angenommen werden muss, eine sicherlich zum mindesten vorwiegend rabicide. Die Symptome der Lyssa sind aber der Ausdruck einer schweren Vergiftung. So kann ein solches Serum wohl als Prophylacticum unter Umständen vorzüglich wirken, ohne dabei auch nur in der Lage zu sein, den Gang der einmal ausgebrochenen Krankheit irgendwie wesentlich zu beeinflussen.

Dass das Immunserum thatsächlich rabicid wirkt, wurde zuerst von Babes ermittelt. Dieser Autor vermischte verschiedene Quantitäten eines Immunserums mit demselben oder kleineren Mengen einer Virus-fixe-Emulsion 1:10, injizierte diese Gemische und konnte so zeigen, dass bei genügender Immunität diese Serumgemische unvirulent geworden waren, dass also durch das Immunserum eine Abtötung des Virus stattgefunden haben musste. In analoger Weise stellten Tizzoni & Schwarz und Tizzoni & Centanni ihre Versuche an.

Von großer Wichtigkeit für eine rationelle Methode der Bewertung eines Lyssaimmunserums sind die schon öfters citierten Arbeiten von Kraus und seinen Mitarbeitern Keller, Clairmont und Maresch.

Zunächst zeigten diese Autoren, dass die Technik der Bewertung rabicider Sera doch noch feiner behandelt werden müsste, als es bisher geschehen war, wenn man wirklich exakte und vergleichsfähige Resultate erhalten will.

Diese Autoren bedienten sich als Infektionsdosis einer relativ kleinen Virusmenge, und zwar benutzten sie Dosen von 0,5—1,0 ccm einer Gehirnemulsion 1:100, die durch Papier filtriert war, um alle gröberen Partikelchen, die sonst den Versuch stören, zu beseitigen. Diesen Virusdosen wurden steigende Mengen des zu prüfenden Serums bis zu Dosen von 0,5 ccm hinzugefügt. Nach 18stündigem Kontakt wurden die Gemische durch Verimpfung auf Infektiosität geprüft.

Nach dieser Methode lassen sich mit Sicherheit kleine Mengen von rabicider Substanz nachweisen, da die Infektionsdosis nicht eine kolossale, wenn auch noch sicher ausreichende ist, und alle gröberen Partikelchen, die der Einwirkung der rabiciden Substanz nicht zugängig sein könnten, ausgeschaltet sind.

Diese Autoren bestätigten dann auch mit ihren feineren Methoden, wie schon oben erwähnt, das Auftreten dieser rabiciden Substanzen im Blut der immunisierten Tiere. Sie konnten ferner zeigen, dass die Produktion dieser Stoffe bei Tieren, die überhaupt nicht oder nur im ganz geringen Grade für Wut empfänglich sind, nicht gelingt. So lassen sich baktericide Substanzen nicht erzielen bei Hühnern und Tauben.

Man kann vielleicht daraus den Schluss ableiten, dass je empfänglicher ein Tier gegen Lyssa ist, um so besser es sich zur Serumgewinnung eignet. Damit würde die Behauptung Calabreses in einer gewissen Uebereinstimmung stehen, dass Immunsera von Kaninchen wirksamer als solche von Schafen sind. Allerdings darf man nach den neueren For-

schungen über Immunität dies wohl nicht verallgemeinern, denn das ist wohl sicher, dass für jede Tierart das Serum das wirksamste ist, welches von derselben Art stammt, und dass ein solches einem heterogenen immer vorzuziehen ist.

Es wäre dann schließlich noch eines Sekretes zu gedenken, dem rabicide Eigenschaften zugeschrieben werden: das ist die Galle von an Lyssa zu Grunde gegangenen Tieren.

FRANTZIUS teilte mit, dass solche Galle imstande wäre, Virus zu vernichten. Diesen Untersuchungen ist von VALLÉE und von SALOMON widersprochen, die der Galle als solcher eine antiseptische Wirkung zuerkannten. KRAUS ist dann wieder für FRANTZIUS eingetreten, wenn er auch dessen Versuchsanordnung, Impfung mit Galle-Virusgemisch, für verkehrt hält. Dieser Autor ließ Galle mit Virus 15 Minuten in Kontakt, zentrifugierte das Virus von der auf Kaninchen an und für sich giftig wirkenden Galle ab, wusch dann nochmals und konnte feststellen, dass thatsächlich eine Entgiftung eingetreten war.

Irgend welche praktische Bedeutung kommt dieser Gallenwirkung nicht zu, die wohl auch noch nicht genügend genug studiert ist, um sie als wirklich spezifisch anzusprechen.

Litteratur.

I. Abteilung 1886—1895.

Enthält nur die wichtigsten Publikationen. Vollständige Litteraturangabe dieses Zeitabschnittes siehe in »HÖGYES, Lyssa. Wien 1897.

BABES, Ueber die bei PASTEUR gemachten Erfahrungen in Betreff der Schutzimpfung: Oesterr. Vereins-Monatsschr., 1887. — Ders., Note sur la rage expérimentale. Journ. d. connais. méd., 1887. — Ders., Ueber die Natur des Wutgiftes. Centralbl. f. Bakt., Bd. II, 1887. — Ders., Studien über die Wutkrankheit. Virchows Archiv, 1887. — Ders., Weitere Versuche über Hundswut. Centralbl. f. med. Wiss., 1888. — Ders., Untersuchungen über Hundswut. Ebd., 1888. — Ders., Sur une élevation de température dans la période d'incubation de la rage. Ann. Pasteur, 1888. — Ders., Étude sur la rage. Ann. de l'Inst. Bucarest, 1888/89. — Ders., Bemerkungen, die Leitung des Wutgiftes durch die Nerven betreffend. Fortschr. d. Med., 1889. — Ders., Impfung von Menschen, welche von tollen Wölfen gebissen sind. Berl. klin. Woch., 1891. — Ders., Sur certains caractères des lésions histologiques de la rage. Ann. Pasteur, 1892. — Ders., Étude sur la rage. VII. internat. Congr. f. Hyg. u. Demograph. London 1892. — Ders., Ueber die ersten erfolgreichen Impfungen gegen Hundswut mittelst des Blutes immunisierter Tiere. Berl. klin. Woch., 1892. — Ders., Méthode roumaine dans le traitement de la rage. Ann. de l'Inst. Bucarest, 1894/95.

BABES & LEPP, Recherches sur la Vaccination antirabique. Ann. Pasteur, 1889.

BABES & CERCHEZ, Expériences sur l'atténuation du virus fixe rabique. Ibid., 1891.

BABES, ASADOR & MIRONESCU, Études sur le sérum antirabique. Ann. de l'Inst. Bucarest, 1894/95.

BABES & TELASESCU, Études sur la rage. Ann. Pasteur, 1894.

BOMBICCI, Sulla virulenza delle capsule surrenali del coniglio nella rabbia. Riforma med., 1890.

BUJWID, Einige Mitteilungen über Tollwut und Pasteursche Kur. Centralbl. f. Bakt., 1888. — Ders., La méthode Pasteur à Varsovie. Internat. Congr. f. Hyg. u. Demograph., Paris 1890.

CELLI & MARINO ZUPPI, Sulla transmissione del virus rabico da cane a cane. Ann. dell'Inst. d'Igiene di Roma, 1892.

CENTANNI, Il metodo italiano di vaccinazione antirabbica. Riform. med., 1892. — Die spezifische Immunisation der Elemente der Gewebe. Deutsche med. Woch., 1893.

FERRAN, Nota sobre la inoculation antirab. etc. Siglo méd. Madrid. 1888.

v. Frisch, Ueber Pasteurs Präventivimpfungen gegen Hundswut. Kaiserl. Akad. d. Wiss. in Wien (Akad. Anzeiger) 1886. — Ders., Weitere Mitteilungen über Pasteurs Schutzimpfungen gegen Hundswut. Wiener med. Presse, 1886. — Ders., Die Behandlung der Wutkrankheit. Wien 1887.
Galtier, Sur la rage du lapin. Compt. rend. de l'acad., 1879. — Ders., Les injections du virus rabique dans le torrent circulatoire etc. Ibid., 1881. — Ders., Persistance de la virulence rabique dans les cadavres enfouis. Ibid., 1888. — Ders., Nouvelles expériences tendant à démonter l'efficacité des injections intraveneuses etc. Ibid., 1888.
Gamaleïa, Sur les lésions rabiques. Ann. Pasteur, 1887.
Golgi, Ueber die pathologische Histologie der Rabies experimentalis. Berl. klin. Woch., 1894.
Helman, Action du virus rabique introduit dans le tissu cellulaire. Ann. Pasteur, 1889. — Ders., Untersuchungen über Hundswut. Arch. f. Biologie, 1893.
Högyes, Vereinfachung des Pasteurschen Verfahrens der Hundswut-Präventivimpfung. The Lancet, 1887. — Ders., Vergleichung des Pariser und des Budapester fixen Lyssavirus. Pester med. chirurg. Presse, 1887. — Ders., Le virus rabique des chiens de rues dans ses passages de lapin à lapin. Ann. Pasteur, 1888. — Ders., Ueber die Ergebnisse seiner mehrjährigen Untersuchungen über den Wert der Pasteurschen Lyssaimpfungen. Centralbl. f. Bakt., 1888. — Ders., Die experimentelle Basis der antirabischen Schutzimpfungen Pasteurs. Stuttgart 1889.
Mori, Richerche sperimentali sulla rabbia. Il Raccoglitore, 1887.
Nocard, La prophylaxie de la rage après morsure. Rec. de méd. vét., 1887. — Passage du virus rabique dans le lait. Ann. Pasteur, 1887. — Ders., Le diagnostic de la rage avant et après la mort. Ibid., 1888. — Ders., La rage et les moyens de s'en préserver. Paris 1894. — Ders., A quel moment le virus rabique apparaît-il dans la bave des anim. enragés? Ann. Past., 1890.
Nocard & Roux, Expériences sur la vaccination des ruminants contre la rage par injections intraveneuses de virus rabique. Ann. Pasteur, 1888.
Nocard, Roux & Bardach, Der Uebergang des Wutvirus in die Milch. Rec. de méd. vét., 1889.
Paltauf, Ueber Schutzimpfungen gegen Wut. Hyg. Rundsch., 1895.
Pasteur, Rage. Internat. med. Kongress, Kopenhagen, 1884. — Ders., Méthode pour prévenir la rage après morsure. Compt. rend. de l'acad., 1885. — Resultats de l'application de la méthode pour prévenir la rage après morsure. Ibid., 1886. — Ders., Nouvelle communication sur la rage. Ibid., 1886. — Ders., Lettre sur la rage. Ann. Pasteur, 1887. — Ders., Sur la méthode de prophylaxie de la rage aprés morsure. Compt. rend. de l'acad., 1889.
Pasteur, Chamberland, Roux & Thuillier, Note sur la rage. Ibid., 1881. — Dies., Nouveaux faits pour servir à la connaissance de la rage. Ibid., 1882.
Pasteur, Chamberland & Roux, Nouvelle communication sur la rage. Compt. rend. de l'acad., 1884. — Dies., Sur la rage. Ibid., 1884.
Protopopoff, Zur Immunität für Tollwutgift bei Hunden. Centralbl. f. Bakt., 1888. Einige Bemerkungen über die Hundswut. Ibid., 1889.
Puscariu & Vesesco, Essais de vaccination antirabique avec le Virus attenué par la chaleur. Ann. Pasteur, 1895.
Roux, Note sur un moyen de conserver les moëlles rabiques avec leur virulence. Ann. Pasteur, 1887. — Ders., Note sur la présence du virus rabique dans les nerfs. Ibid., 1888. — Ders., Note sur l'immunité conférée aux chiens contre la rage par injections intraveneuses. Ibid., 1888. — Ders., Note sur la présence du virus rabique dans les nerfs. Ibid., 1889.
Russo-Travali & Brancaleone, Sulla resistenza del virus rabico alla putrefazione. Riform. med., 1889.
Schaffer, Histologische Untersuchungen eines Falles von Lyssa. Arch f. Psychiatrie, 1887. — Ders., Pathologie und pathologische Anatomie der Lyssa. Zieglers Beitr., Bd. 7, 1899.
Semmer, Résumé des recherches de M. C. Helman sur la rage. Arch. des scienc. biologiques. Petersbourg 1893.
Tizzoni & Schwarz, Il siero di sangue di animali vaccinali contra la rabbia etc. Riforma med., 1891.
Tizzoni & Centanni, Weitere Untersuchungen über die Heilung der ausgebrochenen Rabies. Deutsche med. Woch., 1892. — Dies., Die Vererbung der Immunität gegen Rabies von dem Vater auf das Kind. Centralbl. f. Bakt., 1893. — Serum gegen Rabies von hoher immunisierender Kraft auf den Menschen anwendbar. Berl. klin. Woch., 1894.

di Vestea & Zagari, Sulla transmissione della rabia per la via dei nervi. Psychiatri, Napoli 1887. — Dies., Neue Untersuchungen über die Wutkrankheit. Fortschr. d. Med., 1889.

Wirschikowski, Wirkung des Magensaftes auf das Wutkontagium. Arch. f. Vet.-Medizin. Petersburg 1891.

II. Abteilung 1896 bis ca. Mitte 1903.

Möglichst vollständige Zusammenstellung.

Abba, Statistica dell' istituto antirabbico municipale di Torino. Riv. d'igiene e san. pubbl. 1898. Ann. Pasteur, 1898. — Ders., Proposta di un provvedimento per far diminuire i casi di rabbia canina. Riv. d'igiene e san. pubbl. 1899. — Ders., Statistica dell' istituto antirabbico municipale di Torino per l'anno 1898. Ibid., 1899. — Ders., Intorno ad un' epizoozia di rabbia tra bovini. Ibid., 1899.

Acosta, La rabia y el tratamiento Pasteur en la Habanna. Crón. méd.-quir. de la Habanna 1896.

Albanesi, Nicht übertragbare Tollwut? Nuovo, Ercolani 1898.

Anderson, Succesful inoculations from a case of rabies. Phil. med. Journ., 1899.

Anglade & Choireaux, La réaction de la névroglia en présence du virus rabique chez le chien. Sem. méd., 1902.

Aoust, Contribution à l'étude expérimentale de la vaccination antirabique. Thèse. Montpellier 1901.

Aujeszky, Ueber Immunisierung gegen Wut mit normaler Nervensubstanz. Centralbl. f. Bakt., 1900, Bd. 27. — Ders., Erwiderung auf die Bemerkungen des Herrn Prof. Babes über die Beeinflussung der Wut durch normale Nervensubstanz. Ebd., 1900, Bd. 28. — Ders., Ueber eine neue Infektionskrankheit bei Haustieren. Ebd., 1902, Bd. 32. — Ders., Ueber experimentelle Untersuchungen zur Sicherung der Wutdiagnose. Veterinarius, 1902 (Ungarisch).

Babes, De la méthode roumaine dans le traitement de la rage. Méd. orientale, 1897. — Ders., Sur le traitement de la rage par l'injection de substance nerveuse normale. Compt. rend. de l'acad., 1898. — Ders., Bemerkungen über das Verhalten gewisser Organe gegenüber spezifischen Infektionen. Berl. klin. Woch., 1899. — Ders., Le diagnostic rapide de la rage par l'examen microscopique du bulbe du chien mordeur. Bull. de l'acad. de méd., 1900. — Ders., Zur Lehre von der Hundswut zu Ende des 19. Jahrhunderts. Berl. klin. Woch., 1900. — Ders., Bemerkungen über die Beeinflussung der Hundswut durch Injektion von normaler Nervensubstanz und über Wuttoxine. Centralbl. f. Bakt., 1900, Bd. 27. — Ders., Ueber Wuttoxine. Festschr. f. Leyden, Berlin 1902.

Babes, Asador & Mironescu, Études sur le sérum antirabique. Ann. de l'Inst. path. de Bucarest, 1898.

Bachmann, Contribucion al studio della etiologia de la rabia. In.-Diss. Buenos Aires 1900.

Bahr, Mehrdorf & Kleinpaul, Die Inkubationszeit bei Tollwut. Arch. f. Tierheilk., 1900.

Bailey, Studies on the morphologie of Ganglion cells in the rabbit. Journ. of exp. méd., 1901.

Bamberger, Ueber einen Fall von paralytischer Lyssa humana. Wien. klin. Woch., 1896.

Barrat, Poikilothermism in rabies. Journ. of physiol., 1903.

Bebi, Sulla non essistenza del virus rabbico nella urina degli animali idrofobi: nota preventiva. Gazz. d. ospid., 1897.

Beck, Bericht über die Thätigkeit der Wutschutzabteilung am Kgl. Preußischen Institut f. Infektionskrankheiten zu Berlin im Jahre 1900. Jena 1902. — Ders., Dasselbe 1901. Jena 1902. — Ders., Tollwut und Hundestaupe. Arch. f. Tierheilkunde, 1902.

Bericht über die Thätigkeit der Schutzimpfungsanstalt gegen Wut in Wien in den Jahren 1897—1900. Oesterr. Sanitätswesen, 1901.

Berstl, Zur Bekämpfung der Hundswut. Monatsschr. f. Tierheilk., 1898.

Bertarelli & Volpino, Osservazioni morfologiche e biologiche su un caso di rabbia umana etc. Riv. d'igiene e sanit. publ., 1903.

Biffi, Sulla diagnosi istologica della rabbia. Ann. d'igiene sperim., 1901, vol. 11.

de Blasi & Russo-Travali, Statistique de l'institut antirabique municipal de Palerme. Ann. Pasteur, 1896.

Bohl, Zur Frage der Wutdiagnose. Arch. f. Tierheilk., 1902.

Bosc, Recherches sur l'étiologie de la rage. Compt. rend. de la soc. de biol., 1903. — Ders., Les lésions du système nerveux dans la clavelée; leur assimilation avec les lésions de la rage et de la syphilis. Ibid., 1903.

Bradford, Two lectures on rabies. Lancet, 1900.

Brouardel, Sur les paralysies au cours du traitement antirabique. Bull. de l'acad., 1897.

Bruschettini, Bakteriologische Untersuchungen über die Hundswut. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20. — Ders., Erwiderung auf den Artikel von Dr. Marx, betreffend meine Untersuchungen über die Aetiologie der Hundswut. Ebd., 1897, Bd. 21.

Bujwid & Klemensiewicz, Bericht über die Thätigkeit des Krakauer Institutes für Wutschutzimpfungen pro 1901. Przegląd lekarski, 1902 (Polnisch).

Cabot, Report of experimental works on the dilation method of immunization from rabies. Journ. of exp. med., 1899. — Ders., Rabies and its preventive treatment. Med. news, 1899. — Ders., The cauterization of wounds infected with the virus of rabies etc. Ibid., 1899. — Ders., Best methods to prevent hydrophobia. Ibid., 1903.

Calabrese, Sur l'existence dans la nature d'un virus rabique renforcé. Ann. Past., 1896. — Ders., Sulla inoculazione del virus rabbico nella camera anteriore dell' ochio e specialmente sulla via di sua diffusione etc. Napoli 1896. — Ders., Contributo alla studio della rabia paralytica nell' uomo. Rif. med., 1897. — Ders., Rendiconto della vaccinazioni antirabbiche e delle ricerche sperimentali eseguite nel biennio 1896/97. Ibid., 1898. — Ders., Posseggono i centri nervosi di animali sani e di animali immunizzati contro la rabbia etc. Clinica med., 1899.

Casper, Pathologie der Tollwut. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. etc. über 1900. 1902.

Cattel, The negative results obtained from the investigation of three death alleged to have been due to rabies. Philadelphia med. Journ., 1899.

Catterina, Azzione dei vapori di formaldeide sui centri nervosi dei conigli morti di rabbia sperimentale. Atti Soc. Veneto-Trent., ser. 2, vol. 4, 1900.

C. B., Il virus rabbico specifico. Gaz. med. Lombarda, 1903.

Centanni & Mazio, La rabbia corneale. Arch. per le scienze med., 1898.

Clement, Rabies in sheep, with inoculation experiments on rabbits. Journ. of comparat. med. and veterin. Arch., 1897.

Conte, Traitement préventif de la rage chez le cheval. Revue vét., 1902.

Courmont & Lesieur, La polynucléose de la rage clinique ou expérimentale. Compt. rend. de la soc. de biol., 1901; 1902.

Crocq, Les lésions anatomo-pathologiquès de la rage sont-elles spécifiques? Journ. de neurologie, 1900.

Daddi, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Rabies bei Menschen. Bull. de soc. med.-chirurg. di Pavia, 1897 (Italienisch).

Dalles, Hydrophobia and the Pasteur methods. Med. record., 1901, vol. 60; 1902.

Dawson, A new method of applying the rabies test. Centr. f. Bakt., 1901, Bd. 29.

Decroix, Rage communiquée à des moutons par la chair de chien enragé. Bull. de la soc. de méd. vét., 1898.

Déléarde, Étude de l'alcoolisme expérimentale. Ann. Past., 1897.

Diaptroptoff, Les vaccinations antirabiques à Odessa pour 1895. Arch. d. scienc. biol. St. Pétersbourg, 1897.

Dittmann, Ein Fall von Hundswut bei einem jungen Soldaten. Wejenno-med. shurn. 1901 (Russisch).

Dobrovits, Lyssa. Pest. med.-chir. Presse, 1898.

Dulles, Report on hydrophobia. Med. record, 1897.

Ehrhardt, Die Hundswut. Ihre Verbreitung und Bekämpfung. Aarau 1900.

Eilerts de Haan, Eerste jaarverslag van het Institut Pasteur de Weltevreden. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Ind., 1898. — Ders., Tweede jaarverslag etc. Ibid., 1898.

Eijkman, Over Pasteurs methode der preventieve behandeling van rabies en haar resultaten. Nederl. Tijdschr. v. geneesk., 1900.

Fabricius, Some observations on hydrophobia and hystero-hydrophobia. Med. Record, 1896.

Feltz & Archambaud, Sur un cas de rage à incubation prolongée. Gaz. hebdom. de méd. et chirurg., 1897.

Ferré & Thézé, Contribution à l'étude des cellules de Purkinje chez le lapin inoculé de virus rabique par trépanation. Compt. rend. de la soc. de biol., 1903.

Ferreira, Instituto Pasteur de Rio de Janeiro Statistique 1888—1898. Ann. Past., 1898.

Fish, Review of hydrophobia. St. Louis med. Rev., 1901.

Foth, Tollwut. Arch. f. Tierheilk., 1901.

França, Le diagnostic de la rage. Compt. rend. de la soc. de biol., 1900. — Ders., Note sur l'action du sérum leucotoxique sur les lésions du névraxe dans la rage. Ibid., 1901. — Ders., Seconde note sur l'action du sérum leucotoxique sur les lésions du névraxe dans la rage. Ibid., 1901.

Frantzius, Eine Beobachtungen über die Wirkung der Röntgenschen Strahlen auf das Gift der Tollwut. Centralbl. f. Bakt., 1897, Bd. 21. — Ders., Die Galle toller Tiere als Antitoxin gegen Tollwut. Ebd., 1898, Bd. 23. — Ders., Statistique de la station Pasteur de Tiflis. Ann. Past., 1897. — Ders., Ueber die Art der Konservierung und die Virulenzdauer des Markes toller Tiere. Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 24. — Ders., Zur Frage der Konservierung der Gehirne wutkranker Tiere in Glycerin und Wasser. Wratsch, 1888 (Russ.).

de Freitas, L'institut Pasteur de Pernambuco. Ann. Past., 1903.

Frothingham, Rabies in the vicinity of Boston. Journ. of the Bost. Soc. of Med. Sciences, 1899; 1900.

Gabryszewski, L'épidémie de la rage chez le renard et le blaireau, observé en Galicie en 1900 et 1901. Łowiec, Lwów 1902 (Polnisch).

Galavielle & Aoust, Expériences sur les propriétés de la bile rabique á l'égard du virus fixe. Compt. rend. de la soc. de biol., 1901.

Galavielle & Martin, Essais d'immunisation contre le virus de la rage des rues avec des cerveaux ayant perdu leur virulence par un séjour prolongé en glycerine. Compt. rend. de la soc. de biol., 1902.

Galtier, Notes sur la rage. Rec. de méd. vét., 1898. — Ders., Deuxième note sur la rage. Ibid., 1898.

van Gehuchten, La rage. Presse méd. belg., 1900. — Ders., Apropos des lésions ganglionnaires de la rage. Bull. de l'acad. de Belg., 1900.

van Gehuchten & Nelis, Les lésions histologiques de la rage chez les animaux et chez l'homme. Bull. de l'acad. de Belg., 1900.

Gerstmeyer, A case of hydrophboia. Med. news, 1899.

Gibbs, Investigation of alleged rabies in Nebraska. Report of the Bur. of animal Industry, 1898.

Gill, Rabies. Med. news, 1903.

Goebel, Contributions à l'étude des lésions des ganglions nerveux périphériques dans les maladies infectieuses. Ann. Past., 1903.

Goehring, Die Tollwut bei Pferden. Arch. f. Tierheilk., 1901.

Goler, Note upon the rabies epidemic in Rochester with a report of a verified death from hydrophobia. Buffalo med. Journ., 1901.

Gratia, Kritik über die neusten Arbeiten auf dem Gebiete der Anatomie und pathologischen Physiologie der Wut. Ann. de méd. vét., 1900. — Ders., Un cas de rage humaine. Ibid., 1900.

Gratia & Liénaux, Essais du traitement de la rage par l'injection de la substance nerveuse normale. Ann. de méd. vét., 1898.

Grez, Un caso fatal de rabia. Rev. Chilena de hijiene, 1899.

Grigorjew, Eine kurze Bemerkung zu den Arbeiten von Memmo und Bruschettini über die Aetiologie der Tollwut. Centralbl. f. Bakt., 1897, Bd. 22. — Ders., Zur Frage über die Natur der Parasiten der Lyssa. Ebd., 1897.

Grigorjew & Iwanow, Pathologisch-anatomische Veränderungen im centralen u. peripheren Nervensystem bei experimenteller Lyssa. Centralbl. f. allg. Pathol., 1898.

Grijus, Zevende jaarsverslag van het Parc-vaccinogène en Institute Pasteur te Weltevreden 1897. Geneesk. Tijdschr. v. Nederld. Indië, 1898.

Gros, Sur des accidents médullaires à forme de myélite aiguë survenus au cours d'un traitement antirabique. Bull. de l'acad. de méd., 1897.

Guarnieri, Richerche sulla etiologia e della patogenesi della rabia. Clin. med., Firenze, 1903.

Hamaleia, Ein Fall von Tollwut beim Menschen nach starkem Schreck mit einer Inkubationsperiode von 10 Monaten. Wratschebn. gas. 1901 (Russisch).

Harrison, Note on case of spurious hydrophobia (lyssophobia). Lancet 1903.

Hartl, Zur Frage der Schnelldiagnose der Tollwut. Verh. Ges. obsch. Naturf. u. Aerzte. Karlsbad 1902.

Head & Wilson, A case of suspected rabies with isolation of bacillus diphtheriae from the central nervensystem. Journ. of exp. méd., 1899.

Hébrant, Sur les lésions de la rage chez le chien et sur le diagnostic post mortem de cette affection. Ann. de méd. vét., 1900. — Ders., Sur le diagnostic de la rage par l'examen microscopique des ganglions nerveux. Ibid., 1900. — Ders., Sur la valeur clinique des lésions des ganglions nerveux dans la rage du chien. Ibid., 1900.
Hegt, De diagnose »lyssa« bij honden. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië, 1901.
Heim, Die Pasteursche Schutzimpfung gegen Tollwut. Hyg. Rundsch., 1902.
Heu, Sur la durée d'incubation de la rage. Bull. de la soc. méd. vét., 1898.
Högyes, Statistik des Pasteur-Institutes in Budapest pro 1890—1898. Orvosi Hetilap, 1899 (Ungarisch). — Ders., Ist es notwendig im Falle einer neuen Infektion durch den Biss eines wutkranken Tieres die Schutzimpfung zu wiederholen? Ebd., 1902 (Ungarisch).
't Hoen, Rabies (dolheid) bij een paard. Veeartsenijk. blad. v. Neederlandsch. Indië, 1896.
Hollmann, Hundesteuer, Tollwut u. Schutzimpfung. Reval 1894.
Huber, Tollwut der Hunde. Woch. f. Tierheilk. u. Viehzucht, 1901.
Hunting, Two diseases of man due solely to animal contagion (rabies and glanders). Journ. of the sanitary Instit., 1903.
Jaksinow, Ueber den Einfluss des Thyreoidins bei Tollwut der Tiere. Kasaner tierärztliche Mitt., 1897.
Johne, Ueber Tollwutimpfungen zu diagnostischen Zwecken. Ztschr. f. Tiermed., 1898. — Ders., Obergutachten über die Aetiologie eines Wutfalles beim Menschen. Ebd., 1898. — Ueber Tollwutimpfungen zu diagnostischen Zwecken. Berichte üb. d. Veterinärwesen im Kgr. Sachsen. Dresden 1899, 1900, 1901, 1902, 1903.
Kasparek & Tenner, Ueber einen Fall von Ausbruch der Tollwut sieben Monate nach der Pasteurschen Schutzimpfung. Berl. klin. Woch., 1902.
Kattner, Die Inkubationsdauer bei Tollwut. Arch. f. Tierheilk., 1897.
Keirle, Experimental rabies with especial reference to the Baltimore city cases. Med. Record, 1898. — Ders., Practical notes relative to rabies. Med. News, 1901.
Kelly, Rabies with a report of two recent outbreaks. Journ. of comparat. med., 1898.
Kempner, Ueber die Art der Versendung tollwutverdächtigen Materials und die Resistenz des Wutvirus gegen Fäulnis. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 29.
Kinnear, Hydrophobia a disease easily cured. Med. record, 1899.
Kirchner, Ueber die Bissverletzung von Menschen durch tolle oder der Tollwut verdächtige Tiere in Preußen während des Jahres 1897. Jena 1898. — Ders., Dasselbe 1898. Jena 1899. — Ders., Dasselbe 1899. Jena 1900. — Ders., Dasselbe 1900—1901. Jena 1902.
Kitt, Neues über die Wutkrankheit (Sammelreferat). Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1901.
Konrádi, Beitrag zur Kenntnis der Symptome und Prophylaxe der experimentellen Lyssa. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33.
Kopf, St. Hubertus-Schlüssel und Hundswut. Med. Korr.-Bl. des Württemb. ärztl. Landesver., 1903.
Kotzevaloff, Compte rendu statistique de l'Institut Pasteur de Kharkoff. Ann. Past., 1903.
Kryjanowski, Les altérations des ganglions nerveux du cœur chez les lapins, les chiens et l'homme sous l'influence du virus rabique. Arch. d. scienc. biolog. St. Pétersbourg 1902.
Kraïouchkine, Les vaccinations antirabiques à St. Pétersbourg. Rapport annuel pour 1895. Arch. d. scienc. biol. St. Pétersbourg, 1897. — Ders., Dasselbe 1896. Ibid., 1898. — Ders., Dasselbe, 1897. Ibid., 1899. — Ders., Dasselbe, 1898. Ibid., 1900. — Ders., Dasselbe, 1899. Ibid., 1901. — Ders., Dasselbe, 1900. Ibid., 1902. — Ders., Dasselbe, 1901. Ibid., 1903. — Ders., Sur l'effet des injections sous-coutanées du virus fixe de la rage. Ibid., 1897; 1898.
Krasmitski, Immunisation antirabique au moyen des injections intravasculaires du virus rabique. Ann. Past., 1902.
Kraus, Besitzt die Galle Lyssavirus schädigende Eigenschaften? Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900, Bd. 34.
Kraus & Clairmont, Ueber experimentelle Lyssa bei Vögeln. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900, Bd. 34.
Kraus & Maresch, Ueber die Bildung von Immunsubstanzen gegen das Lyssavirus bei natürlich empfänglich und unempfänglichen Tieren. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 41.

Kraus, Keller & Clairmont, Ueber das Verhalten des Lyssavirus im Centralnervensystem empfänglicher, natürlich immuner und immunisierter Tiere. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 41.
Kraus & Kreissl, Ueber den Nachweis von Schutzstoffen gegen Hundswut beim Menschen. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32.
Krauss, A report of a case of rabies. Philad. med. Journ., 1901.
Krilow, Statistique de la Station Pasteur annexée à l'hôpital du zemstwo du gouvernement de Samara pendant l'année 1898. Arch. de scienc. biol., 1901, t. 8.
Krokiewicz, Beitrag zur Lehre von der Lyssa humana. Wien. klin. Woch., 1902.
Kurimoto, Die Behandlung der Lyssakranken in Japan. Virch. Arch., 1899, Bd. 158.
Kurtz & Aujeszky, Massenhafte Schutzimpfung von Fällen gegen Tollwut. Veterinarius, 1901.
Lebell, Recherches sur l'antitoxine dans la bile des animaux enragés. Centralbl. f. Bakt., 1899, Bd. 26. — Ders., Ein neuer Vorgang bei der Inokulation von Tieren mit Rabiesvirus. Ebd., 1899, Bd. 26. — Ders., Un cas de pseudo-rage chez un malade atteint de malaria. Ann. Past., 1900.
Leclainche, La rage en Angleterre. Revue vétér., 1899.
Leclainche & Morel, L'inoculation intracérébrale du virus rabique. Ann. Past., 1899.
Lellmann, Zur klinischen Pathologie d. Lyssa bei Hunden. Berl. tier. Woch., 1901.
Lemaistre, Cas de rage chez un enfant de neuf ans. Traitement à l'Inst. Pasteur. Bull. de l'acad. de méd., 1900.
Lepinay, Institut bactériologique colonial de Saïgon. Service des vaccinations contre la rage pendant l'année 1895. Ann. de méd. naval., 1896.
Levi, Eziologia e patogenesi della rabia. Giorn. d. R. Acad. di Torino, 1903.
Liénaux, Sur le diagnostic microscopique de la rage. Ann. de méd. vét., 1901.
Ligget, An interesting case of hydrophobia recovery. Med. news, 1899.
v. Limbeck, Ueber den N-Stoffwechsel eines Falles von Lyssa humana. Wien. klin. Woch., 1899.
Lisi, Heilung der Wut beim Kaninchen. Il nuovo Ercolani, 1902.
Livon, L'institut antirabique de Marseille. Marseille méd., 1896.
Loir, Statistique de l'Institut antirabique de Tunis. Ann. Past., 1902. — Ders., La rage dans l'Afrique du Sud. Ibid., 1903.
López & Prieto, Las inyecciones antirabicas en Mexico. Boll. de consejo super. de salubridad, 1900.
Mac Carthy, Pseudoporosis cerebri in rabies. Proceedings of the Patholog. Soc. of Philad., 1901.
Manouélian, Recherches sur l'histologie pathologique de la rage à virus fixe. Compt. rend. de la soc. de biol., 1903.
Marie, L'état actuel de la question du diagnostic post mortem de la rage chez le chien. Arch. russe de Pathologie, 1900 (Russisch). — Ders., La rage. Paris 1901.
Martin, Contribution à l'étude expérimentale de la vaccination antirabique: essai d'immunisation par la substance nerveuse rabique modifiée par le séjour en glycérine. (Thèse.) Montpellier 1902.
Marx, E., Kritische Bemerkungen zu den Arbeiten über die Aetiologie der Lyssa von Memmo und Bruschettini. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20. — Ders., Zur Kritik des »Wutbacillus« Bruschettinis. Ebd., 1897, Bd. 21. — Ders., Die Abteilung zur Heilung und Erforschung der Tollwut am Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin. Jena 1898. — Ders., Ueber Tollwut und Tollwutschutzimpfung. Bericht der Deutsch. Pharmaceut. Gesellsch., 1899. — Ders., Beiträge zur Lyssaimmunität. Deutsche med. Woch., 1899. — Ders., Bericht über die Thätigkeit der Abteilung zur Heilung und Erforschung der Tollwut am Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin im Jahre 1898. Jena 1899. — Ders., Dasselbe für 1899. Jena 1900. — Ders., Zur Theorie der Pasteurschen Schutzimpfung gegen Tollwut. Deutsche med. Woch., 1900.
Marx, Ueber die Verbreitung der Tollwut und das Auftreten derselben beim Menschen u. s. w. Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl., 1899.
di Mattei, Untersuchungen über Rabies. Acad. gioenia di scienze nat. in Catania. 1897. — Ders., Ueber das Vorhandensein des Rabiesvirus im Urin der wutkranken Tiere. Ibid., 1897. — Ders., Studi sulla rabbia. Annal. d'igiene sperim., 1898 (Arch. f. Hyg., 1898). — Ders., Sulla relazione delle ferite rabbiche sperimentali come segno premonitorio dell' infezione. Riv. d'igiene e san. publ., 1902.
Mehrdorf, Zur Tollwutfrage. Arch. f. Tierheilk., 1899.

Mégnin, Les simili-rages chez le chien. Bull. de l'acad. de méd., 1897.
Memmo, Beiträge zur Aetiologie der Rabies. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20. — Ders., Beitrag zur Kenntnis der Aetiologie der Tollwut. Ebd., 1897, Bd. 21.
Michailow, Einige Bemerkungen zur Lehre von der Hundswut. Bolnitschn. gas. Botkina 1900 (Russisch).
Monot, Immunisation des Herbivores contre la rage. Revue vét., 1898.
Moore & Schweinitz, Cornstalk disease and rabies in cattle. Washington 1896.
Moose & Fish, A report on rabies in Washington. Reports of the Bur. of Animal. Industry 1895, 1896, 1897.
Morfit, Recent changes in the Pasteur treatment. St. Louis med. Rec., 1901.
Müller, G., Ein Beitrag zur Kenntnis der Tollwut. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1896.
Negri, Beitrag zum Studium der Aetiologie der Tollwut. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 43. — Ders., Zur Aetiologie der Tollwut. Ibid., 1903, Bd. 44.
Nelis, Etude sur l'anatomie et la physiologie pathologique de la rage. Arch. de biol., 1900, t. 16.
Nicolas & Lesieur, Le traitement antirabique dans la région Lyonnaise (1900, 1901, 1902). Lyon méd. année 1903.
Nijland, Jahresber. über das Pasteur-Institut zu Weltevreden für 1898. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië, 1899. — Ders., Dasselbe 1899. Ibid., 1900. — Ders., Dasselbe 1900. Ibid., 1901.
Nocard, Les passages successifs par l'organisme de la chèvre n'attenuant pas le virus rabique. Bull. de la soc. méd. vét., 1898. — Ders., Sur le diagnostic »post mortem« de la rage du chien. Bull. de l'acad. de méd., 1900.
Nocard & Leclainche, Les maladies microbiennes des animaux. 3. éd., Paris 1903.
Ohlmacher, Laboratory observations on hydrophobia in Ohio. Journ. of the Amer. med. assoc., 1901.
Oshida, Eine neue Methode zur Einimpfung des Hundewutgiftes und zum Herausnehmen des Rückenmarkes. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 29.
Orlowski, Die Erfolge der Schutzimpfung gegen die Wut in Wilna in den Jahren 1897—98. Medycyna, 1899 (Polnisch). — Ders., Dasselbe 1899. Ibid., 1901. — Ders., Dasselbe 1900. Ibid., 1902.
Ouchakoff, Contribution à l'étude de l'atténuation du virus rabique fixe au moyen de chauffage. Arch. d. scienc. biol. St. Pétersbourg, 1900, t. 8.
Pace, Sur l'existence du virus rabique dans le siège de la morsure. Ann. Past., 1903.
Pahmirski & Karlowski, Resultate der antirabietischen Pasteurschen Impfungen im Jahre 1898. Medycyna 1900 (Polnisch). — Dies., Dasselbe 1899. Ebd., 1900. — Dies., Dasselbe 1900. Ebd., 1901.
Paltauf, Die Errichtung der Anstalt für Wutschutzimpfung in der k. k. Krankenanstalt Rudolfsstiftung. Wien. klin. Woch., 1896.
Pampoukis, Statistique de l'Institut Pasteur hellénique d'Athènes. Ann. Past., 1898. — Ders., Quelques observations sur la rage. Ibid., 1900 et Grèce méd., 1902.
Patton, Rabies; report of cases. Boston med. and surg. Journ., 1902.
Peele, Rabies. Veterin. Journ., 1898.
Penzoldt, Die Lyssa. Deutsche Klinik, Bd. 2, 1902.
Pereira, As vaccinações antirabicas no Instituto Pasteur do Porto (1896—1897). Arch. de med., Lisboa 1898.
Peter, Zur klinischen Diagnose der Wutkrankheit. Berl. tier. Woch., 1900.
Petruschky, Die Bekämpfung der Hundswut durch Pasteurs Präventivimpfungen. Gesundheit, 1899.
Pfeiffer, R., Ueber die Tollwut in Deutschland und über die bisherigen Ergebnisse der Schutzimpfung in der Wutstation des kgl. Instit. f. Infektionskrankheiten. Hyg. Rundsch., 1900.
Porcher, Observations urologiques chez la chèvre enragée. Bull. de la soc. centr. de méd. vét., 1898.
Pottevin, Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1895. Ann. Past., 1896. — Ders., Dasselbe 1897. Ibid., 1897. — Ders., Dasselbe 1898. Ibid., 1899.
Pourtalé, Die Impfung zu Schutz- und Heilzwecken gegen die Wut. 6. intern. tierärztl. Kongress. Bern 1895.
Prieto, El tratamiento preventivo della rabbia en Mexico. Bolet. de Consejo super. de Salubr. Mexico 1901.
Prosper-Lemaistre, Cas de rage chez un enfant de neuf ans. Traitement à l'Institut Pasteur; mort. Bull. de l'acad. de méd., 1900.

PUSCARIN, Sur l'agent pathogène de la rage. Compt. de l'ac., 1899. — Ders., Communication préalable sur l'agent pathogène de la rage. Jassy 1899. — Ders., Rectification relative à une communication précédente »Sur l'agent pathogène de la rage«. Compt. de l'ac., 1899.

RABIEAUX, Sur le diagnostic histologique de la rage chez le chien. Société d'agriculture etc. de Lyon, 1903. — Ders., Contribution à l'étiologie de la rage. Compt. rend. de la soc. de biol., 1902.

RABIEAUX & NICOLAS, Ueber Glykosurie bei Rabies. Ihre Wichtigkeit für die Diagnose dieser Krankheit. Journ. de méd. vétér. de Lyon, 1902.

RAMBAUD, The antirabic vaccinations at the New York Pasteur Institute chirurg. 1900 and 1901. Med. news, 1902.

RASERI, Morti per idrofobia in Italia nell' anno 1895. Riv. d'igiene e san. pubbl., 1897.

v. RÁTZ, Ueber die Vererbung der Wutkrankheit. Veterinarius, 1899 (Ungarisch). Ders., Die Widerstandsfähigkeit des Virus der Tollwut gegen Fäulnis. Centralbl. f. Bakt., 1900. — Ders., Beiträge zur Aetiologie der Tollwut. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1900.

RAVENEL, Rabies. Buffalo med. Journ., 1901.

RAVENEL, MAZYK & MC CARTHY, The rapid diagnosis of rabies. Proceed. of the Patholog. Soc. of Philad., 1900.

RAVENEL & MC CARTHY, The rapid diagnosis of rabies. University med. magaz., 1901.

RAWITSCH, Ein Fall von Tollwut. Eshenedelnik, 1894 (Russisch).

REES & ROWLANDS, A case of rabies latent for 20 month. Lancet, 1902.

RELIER, Ueber ein prodromales Symptom der Wut beim Rinde. Rec. de méd. vét., 1899.

REMLINGER, La rareté de la rage à Constantinople. Rev. d'hygiène et de police sanit., 1903. — Ders., Isolement du virus rabique. Compt. rend. de la soc. de biol., 1903.

REMLINGER & RIFFAT-BEY, Le virus rabique traverse la bougie Berkefeld. Compt. rend. de la soc. de biol., 1903.

RENDU & PISSAVY, Accidents médullaires à forme de paralysie ascendante aiguë survenus au cours d'un traitement antirabique. Bull. de l'acad. de méd., 1897.

RODET & GALAVIELLE, Essais de sérothérapie antirabique. Compt. rend. de la soc. de biol., 1900. — Dies., Expériences sur le pouvoir immunisant de la matière nerveuse rabique conservée en glycérine. Ibid., 1901. — Dies., Existence dans les centres nerveux rabiques d'une matière antagoniste du virus. Ibid., 1901. — Dies., Influence de la dessication sur les moelles rabiques. Marche de la perte de virulence. Ibid., 1902. — Dies., Expériences sur le pouvoir immunisant de la matière nerveuse rabique conservée en glycérine. Ibid., 1902. — Dies., A propos de l'influence du séjour en glycérine sur le virus rabique. Ibid., 1902.

RODZEWITSCH, Rapport annuel de la station antirabique à l'hôpital municipal de Samara pour 1896. Arch. d. scienc. biol. St. Pétersbourg 1898.

ROUX, Accidents nerveux chez les personnes mordues par un chien enragé et soumises aux inoculations pasteuriennes. Province méd., 1898.

RUHRÄH, A year's work in the preventive treatment of rabies. Philadelph. med. Journ., 1898.

SABRAZÈS, Leçons sur la rage. Arch. clin. de Bordeaux, 1897.

SABRAZÈS & CABANNES, Note sur les lésions des cellules nerveuses de la moëlle dans la rage humaine. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1897.

SALMON, Rabies and hydrophobia. Journ. of comparat. med. and veterin. arch., 1900. — Ders., Rabies: it cause, frequency and treatment. Yearbook of the U. S. Department of Agricult., 1900. — Ders., Is rabies a specific disease? Med. record, 1901.

SALOMON, Experimentelle Untersuchungen über Rabies. Centralbl. f. Bakt., 1900. Bd. 28.

SANO, Un cas de rage humaine suivi d'autopsie. Journ. de neurol., 1900.

SARMENTO, As vaccinações antirabicas no real Instituto bacteriologico de Lisboa em 1896. Arch. de med. Lisboa, 1897.

SCHUBERT, Die experimentelle Diagnose der Lyssa. Petersb. med. Woch., 1901 (Russisch).

SCHÜDER, Straßenvirus und Virus fixe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 42. — Ders., Der Negrische Erreger der Tollwut. Deutsche med. Woch., 1903.

SHEWAN, Serum treatment against rabies. Indian. med. Gaz., 1897.

SORMANI, Richerche sull' etiologia della rabbia. Riform. med., 1903.

Sormani & Guiseppe, Richerche sperimentali sulla eziologia della rabbia. R. Istit. Lombardo 1903.
Spiller, Remarks on the importance of the so-called specific lesions of rabies. Proceed. of the Pathol. Soc. of Philad., 1901.
Stanley, The Shangai Pasteur Institute. Journ. of hyg., 1901.
Statistique de l'Institut impérial antirabique de Constantinople. Gaz. med. d'Orient. 1902.
Swain, Report of a case of rabies. Journ. of comp. med. and veter. arch., 1900.
Szpilmann, Bericht über die Thätigkeit der Station für diagnostische Lyssa-Impfungen an der k. k. tierärztlichen Hochschule in Lemberg 1897—1899. Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1900.
Thätigkeit der Lyssa-Schutzimpfungs-Anstalt in Krakau im Jahre 1896. Oesterr. Sanitätswesen, 1897. — Dasselbe 1897. Ebd., 1898.
Tischler, Zur Bekämpfung der Hundswut. Monatsschr. f. Gesundheitspfl., 1899.
Tonin, Istituto antirabbico di Cairo (1899—1901). Cairo 1902.
Trétrop, Diagnostic epxérimental »post mortem« d'un cas de rage humaine. Ann. d. l. soc. méd.-chir. d'Anvers, 1899.
Trolard, Statistique de l'Institut Pasteur d'Alger du 1. novembre 1894 au 31. décembre 1898. Ann. Pasteur, 1900.
Trolldenier, Zur histologischen Diagnose der Wut. Bericht über das Veter.-Wesen im Kgr. Sachen über 1899. 1900.
Tscherewkow, Ueber die Verbreitung des Giftes der Lyssa in verschiedenen Organen, Geweben und Säften des Organismus. Wratsch 1902 (Russisch).
Turquan, La statistique de la rage. Rev. scientif., 1896.
Vallée, Recherches sur les propriétés neutralisantes de la bile à l'égard du virus rabique. Ann. Pasteur, 1899. — Ders., Sur les lésions seules simulants les altérations rabiques des ganglions nerveux du chien. Sem. méd., 1903.
Valenti, Azzione della chinina sul virus rabico. Gazz. med. Lombarda, 1903.
de Vaucleroy, La rage canine en Belgique. Mesures prophylactiques. Mouvem. hygièn., 1899.
Vaughan, Canine rabies in India. Indian. med. Gaz., 1896.
Vansteenberghe, Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur de Lille. Ann. Pasteur, 1903.
Veylon, De l'action de quelques antiseptiques sur le virus rabique; essai de vaccination au moyen du virus fixe traité par les antiseptiques. (Thèse) Montpellier 1901.
Viala, Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1899. Ann. Pasteur, 1900. — Ders., Dasselbe 1900. Ibid., 1901. — Ders., Dasselbe 1901. Ibid., 1902. — Ders., Dasselbe 1902. Ibid., 1903.
Wall, Rabies. Kansas city med. record, 1901.
Wende, Experiences with the recent epidemic of rabies in Buffalo, N. Y. Buffalo med. Journ., 1900.
Wesbrook & Wilson, Preliminary report on the laboratory diagnosis in twenty cases of suspected rabies. Report of the Amer. Pubbl. Health Assoc., 1898.
Wilson, Antirabic serum in therapy. Journ. of the Amer. med. assoc., 1900.
Wittlinger, Beobachtungen über die Tollwut im Kreise Habelschwerdt. Berl. tier. Woch., 1902.
Wittrock, Die Inkubation der Tollwut bei Hunden. Arch. f. Tierheilk., 1901.
Zdravosmislow, Rapport du Laboratoire bactériologic du Zemstow de Perm par du période du 15. V. 1898 à 31. X. 1901. Arch. d. scienc. biol. St. Pétersbourg, 1903.

Zahlreiche kleinere Mitteilungen über Lyssa in
den Jahresberichten über die Verbreitung von Tierseuchen im Deutschen Reiche,
und in den Berichten über das Veterinärwesen für das Kgr. Sachsen.

XXXIX.

Immunität bei Maul- und Klauenseuche.

Von

Prof. Dr. med. M. Casper

in Breslau.

Seit langer Zeit ist es den Tierärzten bekannt, dass Tiere, welche die Maul- und Klauenseuche überstanden haben, eine Zeitlang gegen die Neuerkrankung geschützt sind. Aber über die Dauer der erworbenen Immunität gingen die Ansichten sehr weit auseinander. So vertrat beispielsweise PÜTZ[25] die Meinung, dass die Krankheit ein und denselben Viehbestand in kurzer Zeit mehrere Male, in Jahresfrist sogar 4—5 mal befallen kann. Nach DIECKERHOFF[3] ist die Dauer der Immunität sehr ungleich, sie erstreckt sich gewöhnlich auf 1—2 Jahre, zuweilen aber nur auf $^1/_2$ Jahr. In der Litteratur sind Fälle mitgeteilt, in welchen die Immunität bei einzelnen Individuen bis zu 8 Jahren angedauert hat, während anderseits Mitteilungen vorliegen, nach denen die Tiere nur einige Wochen lang geschützt waren. So beobachtete STREBEL[31], dass Rinder schon 6—10 Wochen nach überstandener Krankheit von neuem angesteckt wurden. Die Gründe, weshalb die Dauer der Immunität zwischen so weiten Grenzen schwankt, sind nicht genau bekannt. Verschiedene Beobachter haben den Eindruck gewonnen, dass die Schwere des Seuchenverlaufes, die Virulenz des Krankheitsstoffes in Beziehung steht zu der Immunitätsdauer, dass der durch einen schweren Seuchenverlauf bedingte Schutz ein stärkerer und länger andauernder ist als nach leichter Erkrankung. Diese Annahme ließe sich mit den Erfahrungen bei anderen seuchenartigen Krankheiten sehr gut in Einklang bringen. Immerhin aber sind wir bis heute nicht in der Lage, über die Dauer der erworbenen Immunität bei der Maul- und Klauenseuche genaue Angaben zu machen.

Man hatte ferner durch vielfache Erfahrungen kennen gelernt, dass bei dem Auftreten der Seuche in einem Bestande zuweilen einzelne Tiere nicht erkranken, obwohl sie eine frühere Seuche nicht durchgemacht haben, dass sie also eine natürliche, angeborene Immunität besitzen. Auch LÖFFLER & FROSCH[16] konnten bei ihren experimentellen Untersuchungen die längst bekannte Thatsache bestätigen, dass manche Tiere für das Maul- und Klauenseuchevirus hochempfänglich sind, während

andere von Natur nur eine geringe oder gar keine Empfänglichkeit besitzen, sich also einer natürlichen Immunität erfreuen.

Dass die Immunität gegen Maul- und Klauenseuche auch von der Mutter auf den Fötus übertragen werden kann, geht aus folgenden Beobachtungen hervor. Fröhner[6] teilt mit, dass auf einem Vorwerk im Jahre 1896 die Maul- und Klauenseuche auftrat, wobei das gesamte Vieh künstlich infiziert wurde und erkrankte; nur fünf Ochsen blieben, auch nachdem sie ein zweites Mal angesteckt worden waren, gesund. Der Gutsverwalter wies nach, dass diese fünf Ochsen im Jahre 1892 auf dem Gute geboren waren, während im Kuhstall die Maul- und Klauenseuche herrschte, und dass insbesondere die damals hochträchtigen Muttertiere dieser Ochsen erkrankt waren. Die Ochsen sind vorher nachweislich nie an der Seuche erkrankt; es liegt demnach hier eine von mütterlicher Seite ererbte (placentare) Immunität vor, welche über 4 Jahre andauerte. Auch Ziegenbein[34] und Graffunder[7] machten die Beobachtung, dass die Kälber derjenigen Kühe, welche während der Trächtigkeitszeit an der Seuche erkrankt waren, bei einer späteren Verseuchung des Bestandes gesund blieben, also im Mutterleibe Immunität erlangt hatten. Die Richtigkeit dieser Beobachtungen bezüglich der Vererbung der Immunität wurde durch Löffler[18] experimentell bestätigt. Das Kalb einer Färse, welche die Krankheit im Stalle des Instituts durchgemacht und wiederholt größere Lymphemengen eingespritzt erhalten hatte, erwies sich 3 Tage nach der Geburt gegen die künstliche Infektion (intravenöse Injektion von $^1/_{100}$ ccm hochwirksamer Lymphe) vollkommen immun. Dass in diesem Falle die Immunität durch Uebertragung von der Mutter auf das Kind, also placentar, zustande gekommen ist und nicht etwa durch den Genuss der Milch, geht aus anderen Versuchen Löfflers hervor. Diesen positiven Beobachtungen steht die vereinzelte Angabe Heckers[9] entgegen, dass bei seinen Untersuchungen Rinder, deren Mütter während der Trächtigkeit verseucht waren, sich als nicht immun erwiesen. Eine Immunität durch die Mutter lasse sich in bedingtem Maße nur erzielen, wenn den während der Trächtigkeit durchseuchten Kühen wiederholt reine, hochvirulente Lymphe einige Wochen vor dem Kalben in die Blutbahn eingespritzt werde.

Eine eigentliche Schutzimpfung wurde bei der Maul- und Klauenseuche in früheren Zeiten nicht ausgeführt. Man begnügte sich mit der sogen. Notimpfung, d. h. man infizierte, sobald die Seuche bei einzelnen Tieren eines Bestandes ausgebrochen war, sämtliche Tiere des betreffenden Stalles künstlich in der Absicht, einen schnelleren und leichteren Verlauf der Seuche in dem Bestande zu erzielen. Die Frage, ob diese Notimpfung zweckmäßig ist oder nicht, kann als nicht hierher gehörig unbeantwortet bleiben.

Die ersten Schutzimpfungsversuche bei Maul- und Klauenseuche wurden 1885 von Nosotti[24] angestellt, welcher Rindern subkutan Lymphe einverleibte. Die Versuche wurden bei einer großen Anzahl von Tieren, bei etwa 2000 Rindern vorgenommen und hatten folgendes Resultat: Ein Teil der Tiere bekam nach der Einspritzung keinen Blasenausbruch, war aber auch gegen spätere Infektionen nur zum Teil geschützt; ein anderer Teil der geimpften Rinder erkrankte schon nach der Einspritzung von Lymphe an Maul- und Klauenseuche.

Später wurden von verschiedenen Seiten Versuche in Angriff genommen, um festzustellen, ob man durch Injektion von Blut,

Serum oder Milch solcher Tiere, die die Maul- und Klauenseuche eben überstanden haben, Immunität bei anderen Rindern erzeugen kann. Alle diese Untersuchungen führten übereinstimmend zu einem negativen Resultat. So wurde von SCHÜTZ[30] zwei Rindern, welche nach künstlicher Infektion durchgeseucht hatten, nach völliger Genesung Blut entzogen und das daraus gewonnene Serum zwei Rindern, welche nachweislich vorher an der Krankheit nicht gelitten hatten, unter die Haut gespritzt (100—200 ccm). 22 Tage später wurden beide Rinder mit virulentem Blaseninhalt infiziert und erkrankten nach 48—60 Stunden typisch an der Seuche. DAVID & ZERNECKE[2] entnahmen zu demselben Zwecke drei Rindern, welche vor drei Wochen die Seuche natürlich überstanden hatten, Blut und injizierten das daraus gewonnene Serum neun bisher noch nicht erkrankten Rindern in Dosen von 20—50—100 ccm. Eine Woche danach wurde allen Rindern Geifer und Milch seuchekranker Tiere teils ins Maul gewischt, teils in die Tränke gegeben. Genau 5 Tage darauf erkrankte das erste Tier (welches 100 ccm Serum erhalten hatte) und in wenigen Tagen waren alle Tiere von der Seuche ergriffen. Auch LÖFFLER & FROSCH[17] gelangten bei ihren Versuchen, das Blut durchseuchter Tiere zu Immunisierungszwecken zu verwenden, zu dem Resultat, dass das Blut in den angewendeten Mengen — 10—150 ccm — eine schützende Wirkung nicht besitzt und dass eine Schutzimpfung auf diesem Wege nicht erzielt werden kann. Dieselben Autoren[18] wiesen nach, dass auch in der Milch der immunen Kuh immunisierende Stoffe nicht enthalten seien, denn von zwei frisch angekauften Kälbern, welche 14 Tage lang durch die Milch einer immunen, fremden Kuh ernährt worden waren, erkrankte eines spontan an Maul- und Klauenseuche (Stallinfektion), das andere nach der Einspritzung von $^1/_{100}$ ccm Lymphe.

Wichtige Fragen auch bezüglich der Immunität bei Maul- und Klauenseuche wurden entschieden durch die Arbeiten der Kommissionen, welche zur Erforschung der Aetiologie und zur Ermittelung einer wirksamen Bekämpfung der Seuche seitens des preußischen Kultusministeriums im Institut für Infektionskrankheiten unter Leitung des Geheimrat Professor Dr. LÖFFLER und seitens des Reichsamtes des Innern im Kaiserlichen Gesundheitsamt eingesetzt wurden. Im Jahre 1897 veröffentlichten zuerst LÖFFLER & FROSCH[16], dass im Blute von Tieren, welche die Krankheit überstanden haben, Stoffe vorhanden sind, denen die Fähigkeit innewohnt, die Erreger der Maul- und Klauenseuche unschädlich zu machen. Wenn das defibrinierte Blut solcher Tiere mit virulenter Lymphe gemischt und Versuchstieren in die Blutbahn eingespritzt wurde, so erkrankten diese nicht augenfällig und erwiesen sich bei der 3 Wochen später vorgenommenen Kontrollimpfung immun. Es ließ sich also durch die Einspritzung eines Immunblut-Lymphegemisches Immunität erzielen. Die Versuche im Reichsgesundheitsamte hatten nicht gleichgünstige Ergebnisse, vielleicht weil bei den Kontrollimpfungen 20—40mal mehr Lymphe als im Institut für Infektionskrankheiten verwendet worden war. Ferner konnten LÖFFLER & FROSCH[17] Immunität hervorrufen durch intravenöse Einspritzung von Lymphe, welche durch Erwärmen auf bestimmte Temperaturgrade abgeschwächt bezw. unwirksam geworden war. Diese Schutzimpfung mit erhitzter Lymphe ließen die Genannten später fallen, weil der Prozentsatz der nach der Probeimpfung erkrankten Tiere größer war, als der immun gewordenen. Die Lymphe konnte

weiterhin auch dadurch abgeschwächt und für die Erzielung der Immunität brauchbar gemacht werden, dass sie längere Zeit im Eisschrank stehen blieb.

Alle diese Versuche liefen darauf hinaus, eine aktive Immunität herbeizuführen, d. h. einen Impfschutz, bei welchem der Körper selbst diejenigen Stoffe produziert, welche nachher einen Schutz gegen eine spätere Infektion bedingen. In einem späteren Bericht konnten Löffler & Frosch mitteilen, dass das zur Immunisierung von Kälbern notwendige Quantum frischer Lymphe $^1/_{40}$—$^1/_{50}$ ccm beträgt, während die Menge des dieser Lymphe zuzusetzenden Immunblutes innerhalb weiter Grenzen — 1—50 ccm — variiert.

Als nun Löffler & Frosch[17] die Versuche, mit dem Immunblut-Lymphegemisch Immunität zu erzeugen, in größerem Umfange in der Praxis ausführten, zeigte es sich, dass einzelne der behandelten Tiere infolge der Einspritzung des Lymphe-Serumgemisches erkrankten, gleichviel ob 1, 5, 10, 20, 50, 100 ccm Serum mit $^1/_{50}$ ccm Lymphe vermischt waren und auch dann, wenn das Quantum der Lymphe auf $^1/_{100}$—$^2/_{100}$ ccm herabgesetzt wurde, ferner auch dann, wenn Serum von sehr hoch immunisierten Tieren verwendet wurde. Der Grund hierfür lag, wie sich herausstellte, darin, dass bei dieser Methode ein Faktor vorhanden war, welchen die Kommission nicht beherrschen konnte, nämlich die Virulenz der Lymphe. Es wurde ermittelt, dass die Virulenz der Lymphe in den verschiedenen Seuchengängen eine verschiedene ist, und dass namentlich bei der Fortzüchtung der Lymphe von Tier zu Tier bald schneller, bald langsamer eine Abnahme der Virulenz eintritt, die bis zur vollständigen Unwirksamkeit führen kann. Da also das Immunblut-Lymphegemisch unsichere Resultate gab, weil der Faktor der Virulenz ein so schwankender war, so suchte die Kommission[18], in welche inzwischen an Stelle des Prof. Dr. Frosch der Oberarzt Dr. Uhlenhuth eingetreten war, dem Immunblute eine solche Kraft zu verleihen, dass auch die stärkste Lymphe mit demselben vermischt bei der Einspritzung unwirksam gemacht werden musste. Um ein so hochwirksames Serum zu erhalten, spritzte man größeren Tieren, Rindern und Pferden, große Mengen von Lymphe ein, 10, 20, 30 ccm und mehr, ging also in ähnlicher Weise vor wie bei der Herstellung des Diphtherieserums.

Durch diese Art der Vorbehandlung großer Tiere mit steigenden Mengen möglichst virulenter Lymphe glaubte die Kommission ein für die Praxis brauchbares Schutzimpfungsverfahren gewonnen zu haben. Von den Farbwerken vorm. Meister, Lucius & Brüning zu Höchst a/M. wurde dieses Präparat im Großen hergestellt und Anfang November 1898 unter dem Namen »Seraphthin« in den Handel gebracht. Die einzelnen Dosen enthielten 10, 15 bezw. 20 ccm Blutserum von immunisierten Tieren, daneben je $^1/_{50}$ ccm Lymphe. Die Einspritzung sollte bei Rindern intravenös, bei Schweinen in die Muskulatur des Hinterschenkels erfolgen. Das Seraphthin fand trotz des hohen Preises in kurzer Zeit eine ausgedehnte praktische Anwendung, ein Beweis dafür, dass für eine brauchbare Schutzimpfungsmethode ein dringendes Bedürfnis vorlag. Leider aber hat das Präparat in der Folge die versprochenen Eigenschaften nicht gehalten: es war erstens nicht imstande, die geimpften Tiere vor der Maul- und Klauenseuche zu schützen, und zweitens wurde durch dasselbe die Aphthenseuche in einen großen Teil der geimpften Bestände eingeschleppt. Aus letzterem Grunde wurde

die Ausgabe des Seraphthins seitens der Höchster Farbwerke bald eingestellt.

Ungünstige Erfahrungen mit der Impfung mit Seraphthin wurden u. a. mitgeteilt von KITT & HERMANN[15], SCHMIDT[27, 28], FLATTEN[5], JONEN[12], SCHRADER[29], FRIEDRICH, SCHINDELKA[26]. Auch die Nachprüfungen im Gesundheitsamt an Rindern ergaben, dass dieselben durch die Impfung nicht immun geworden waren. Der Grund, weshalb durch die Impfung mit dem Seraphthin statt der Immunität eine Verschleppung der Seuche erzielt wurde, lag in folgendem: Nachdem die Lymphe ein Jahr lang von Tier zu Tier fortgezüchtet worden war, hatten die Höchster Farbwerke, weil eine Abschwächung dieses Lymphestammes sich bemerkbar machte, einen neuen Lymphestamm aus einem frischen Seucheausbruch in den Betrieb eingeführt. Diese Lymphe war nun von so heftiger Virulenz gewesen, dass selbst das hochwirksame Serum ihre krankmachende Wirkung nicht aufzuheben vermocht hatte. Die Schwierigkeit lag darin, dass man keinen geeigneten Maßstab hatte, um die Virulenz der Lymphe zu messen. Die kleinen Versuchstiere, welche man bei der Herstellung anderer Sera zur Wertbestimmung benutzte, versagten bei der Maul- und Klauenseuche vollkommen, sie erkrankten und starben selbst nach der Einverleibung großer Lymphemengen nicht. Auf der Suche nach einer geeigneten Tierspecies fanden später LÖFFLER & UHLENHUTH[19] in dem Ferkel ein Tier, mit Hilfe dessen die Virulenz der Lymphe sich bestimmen ließ. Sie konnten feststellen, dass eine aus einem frischen Ausbruche gewonnene Lymphe gewöhnlich in der Dosis von $^1/_{10}$ ccm ein Ferkel von 4—5 Wochen innerhalb kurzer Zeit tötet, dass zuweilen schon $^1/_{20}$—$^1/_{50}$ ccm einer Lymphe hiezu genügen. Die Dosis Lymphe aber, welche eben noch imstande ist, ein Ferkel zu töten, ist der Maßstab für die Virulenz der Lymphe. Man hatte nur nötig, die Menge des Immunserums zu bestimmen, welche zur Lymphe hinzugesetzt werden muss, um den Tod bezw. eine Erkrankung des Ferkels zu verhindern.

Angesichts der großen Schwierigkeiten, welche infolge der schwankenden Virulenz der Lymphe für dieses Immunisierungsverfahren erwuchsen, konnte man daran denken, die Lymphe bei der Immunisierung ganz fortzulassen und das Serum allein zur Schutzimpfung, zur Erzielung einer passiven Immunität zu verwenden. Bei den in dieser Richtung angestellten Versuchen der Kommission hat sich aber herausgestellt, dass die Dauer des Serumschutzes eine begrenzte ist und nur etwa 2—3 Wochen beträgt. Giebt man ein Multiplum der schützenden Dosis, so dauert der Schutz auch nicht wesentlich länger. Die Beobachtungen in der Praxis haben diesen Befund durchaus bestätigt; die Tiere waren 2—3 Wochen geschützt, dann aber erkrankte die überwiegende Mehrzahl bei einer künstlichen Infektion.

Parallel mit diesen Immunisierungsversuchen der Kommission hatte Tierarzt HECKER im Seucheninstitut der Landwirtschaftskammer für die Provinz Sachsen Untersuchungen angestellt, um ein Schutzimpfungsverfahren bei Maul- und Klauenseuche auszuarbeiten. Nachdem der erste Bericht von LÖFFLER & FROSCH erschienen war, teilte HECKER[8] in einem Artikel, in welchem er die Priorität eines Schutzimpfungsverfahrens für sich in Anspruch nahm, mit, er habe gefunden, dass im Blute der immun gewordenen Tiere Stoffe vorhanden seien, welche sogar noch den Ausbruch der Seuche verhindern bei Tieren, die das Contagium vor der Injektion dieser Stoffe schon aufgenommen haben. Außerdem

behauptete Hecker, dass der Immunisierungswert des Serums in mehrfacher Weise erhöht werden könne. Die Herstellungsart des Heckerschen Serums wurde aber nicht veröffentlicht.

Nach weiteren Angaben Heckers[9, 10] gelang es ihm, durch fortgesetzte Injektionen gesteigerter Mengen virulenten Contagiums und virus- und toxinhaltigen Blutes bei einer großen Mehrzahl von Tieren die schützenden Stoffe im Blute zu steigern und ein Serum darzustellen, das für sich angewandt bei ca. 1000 Impfungen ca. 81 % der Impflinge vor der Seuche schützte. Die Versuche aber, die im Auftrage des Ministeriums der Landwirtschaft auf mehreren Gütern mit dem Heckerschen Impfstoffe vorgenommen wurden, um ein Urteil über den praktischen Wert desselben zu gewinnen, haben dargethan, »dass das Heckersche Verfahren in seiner derzeitigen Form und Anwendung nicht geeignet ist, eine Heil- und Schutzwirkung gegenüber der Aphthenseuche zu entfalten«[11].

Die späteren Mitteilungen der Kommission[20, 21] lassen einen wesentlichen Fortschritt in der Erzielung einer zuverlässigen Schutzimpfungsmethode nicht erkennen. Da der durch Serum allein bedingte Schutz von sehr kurzer Dauer ist, und da die Rinder bei drohender Seuchengefahr in etwa 14 tägigen Zwischenräumen immer wieder geimpft werden müssten, um sicher geschützt zu sein, so würden die Kosten der Schutzimpfung so hohe sein, dass sie praktisch nicht durchführbar wäre. Löffler & Uhlenhuth[20] erklären daher selbst diese Art der Schutzimpfung für Rinder als unmöglich, empfehlen dagegen die Anwendung dieses Serums als Immunisierungsmittel für Schafe und Schweine. Man muss aber Malkmus[22] entschieden recht geben, wenn er dieser Impfung jeden praktischen Wert abspricht. Was will eine Schutzimpfung bei Maul- und Klauenseuche, die nur bei Schafen und Schweinen wirksam ist? Der Regel nach tritt die Seuche bei diesen Tieren so gelinde auf, dass sie nicht bemerkt wird; in vielen Fällen erkranken sie gar nicht. Wenn noch dazu auch bei diesen Tieren der Serumschutz unter Anwendung größerer Dosen nur 4—8 Wochen dauert, so kann von einer praktischen Bedeutung dieses Verfahrens nicht die Rede sein. In der That ist auch nach diesem Schutzserum für Schafe und Schweine gar keine Nachfrage gewesen.

Aehnliche Resultate wie die Kommission gewann Nocard[23] bei seinen Untersuchungen, die er zusammen mit Roux im Auftrage und mit Unterstützung des ehemaligen Landwirtschaftsministers Dupuy ausgeführt hat. Auch er erklärt es für zur Zeit unmöglich, einen wirksamen Impfstoff oder ein geeignetes, praktisch verwertbares Serum gegen die Aphthenseuche herzustellen. Wie Löffler & Frosch konnten auch Nocard & Roux nachweisen, dass das Serum von Tieren, die einen schweren Anfall von Aphthenseuche überstanden haben, auf die Entwickelung des Ansteckungsstoffes einen hemmenden Einfluss ausübt. Wenn es Rindern in großen Mengen eingespritzt wird, so verleiht es Schutz gegen eine nachfolgende künstliche Infektion, verringert die Heftigkeit des Ausbruches und verhindert zuweilen überhaupt den Ausbruch der Krankheit. Dazu sind aber Mengen bis zu 1000 ccm erforderlich. Durch weitere Versuche ist es allerdings gelungen, die Aktivität des Serums derart zu erhöhen, dass eine Einspritzung von 20 ccm genügt, um Rinder gegen die nachfolgende künstliche Infektion zu schützen, während die Kontrolltiere heftig erkranken. Diese Versuche sind nicht nur im Laboratorium, sondern auch in der Praxis mit gleich günstigen

Resultaten angestellt worden. Das antiaphthöse Serum erwies sich dabei sehr wirksam, ist aber, wie NOCARD selbst betont, für die Anwendung in der Praxis und für die Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche nicht brauchbar, weil die dadurch bedingte Immunität nur 14 Tage vorhält. Es ist aber erstens unmöglich, so große Mengen von Serum herzustellen, um beim Ausbruch auch nur einer kleinen Epizootie jedem Tiere alle 14 Tage 20 ccm Serum einzuspritzen, und zweitens würden die Kosten eines solchen Verfahrens viel zu hoch sein. An eine praktisch brauchbare Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche wird man nach NOCARD erst dann denken können, wenn es einmal gelingen sollte, die Erreger dieser Krankheit künstlich zu züchten.

Anhangsweise sei hier erwähnt, dass vor kurzer Zeit WINKLER[32] behauptete, man könne durch Verfütterung abgekochter Milch maul- und klauenseuchekranker Tiere Immunität erzielen. Einen Anspruch auf wissenschaftliche Bedeutung konnte diese Mitteilung von vornherein nicht machen und die Erfahrungen in der Praxis lehrten bald die vollständige Wertlosigkeit dieses Verfahrens.

Wenn wir am Schlusse unserer Ausführungen das Facit ziehen, so müssen wir gestehen, dass das Resultat der mühevollen Untersuchungen, so wertvoll dieselben für die Wissenschaft sind, bezüglich praktischer Erfolge ein sehr bescheidenes ist und dass wir zur Stunde ein Schutzimpfungsverfahren, welches den berechtigten Anforderungen der Praxis genügt, nicht besitzen. Die Gründe, weshalb alle in dieser Richtung angestellten Versuche gescheitert sind und scheitern mussten, sind nach der Ansicht des Referenten hauptsächlich folgende:

1. Wir kennen den Erreger der Maul- und Klauenseuche bis heute nicht; wir wissen nur aus den schönen Untersuchungen von LÖFFLER & FROSCH[17], dass die Erreger der Seuche so klein sein müssen, dass sie die Poren eines auch die kleinsten Bakterien sicher zurückhaltenden Filters zu passieren vermögen. Es ist daher nach der Berechnung des Professor ABBE in Jena über die Grenze der Leistungsfähigkeit unserer Mikroskope anzunehmen, dass sie auch mit den besten modernen Immersionssystemen nicht mehr erkennbar sind.

Man könnte sich über diesen Mangel hinwegsetzen, wenn es

2. durch irgend ein Verfahren gelingen würde, die Erreger künstlich zu züchten, so dass man auf künstlichen Nährböden größere Mengen virulenten Materiales gewinnen könnte. Bisher sind alle dahin zielenden Bemühungen vergeblich gewesen und man ist auf die verhältnismäßig geringen Mengen von Lymphe angewiesen, welche nach der künstlichen Infektion von Schweinen in den Blasen des Rüssels und der Klauen enthalten und Träger des Erregers sind. Man kann also eine größere Menge dieser Flüssigkeit, die für die aktive Immunisierung großer Tiere zum Zwecke der Gewinnung eines hochwirksamen Serums unbedingt erforderlich ist, überhaupt nur sehr schwer, mühevoll und nur unter Aufwendung großer Kosten gewinnen. Wenn man bedenkt, wie leicht es beispielsweise bei der Diphtherie und dem Schweinerotlauf ist, ungemessene Mengen von Reinkulturen bezw. Giften herzustellen, so wird dieser Uebelstand bei der Maul- und Klauenseuche besonders eklatant. Und solange nicht virulentes Material in größerer Menge zur Verfügung steht, wird eine aussichtsvolle Immu-

nisierung großer Tiere zum Zwecke der Serumgewinnung ein frommer Wunsch bleiben.

3. Eine große Schwierigkeit besteht fernerhin darin, dass uns keine kleinen Versuchstiere zur Verfügung stehen, welche für die Infektion mit Maul- und Klauenseuche leicht empfänglich sind. Bisher sind nur Rinder und Schweine für die Versuche verwendbar und alle Bemühungen, kleinere geeignete Versuchstiere aufzufinden, sind resultatlos geblieben. Der Mangel an kleinen Versuchstieren und die Notwendigkeit, zu einer jeden Prüfung, sei es von Serum oder von Lymphe, ein Rind oder ein Schwein heranzuziehen, erschweren und verteuern die Versuche außerordentlich. Dazu kommt, dass sehr lästige und strenge Absperrungsmaßregeln getroffen werden müssen, damit nicht eine Verschleppung der Seuche durch die zu den Versuchen benutzten Tiere stattfindet. Bei der außerordentlich großen Ansteckungsgefahr ist eine solche Uebertragung trotz peinlicher Vorsichtsmaßregeln nur zu leicht möglich.

4. Außerordentlich störend bei den Versuchen, eine praktische Schutzimpfungsmethode auszuscheiden, ist die schwankende Virulenz der Lymphe.

Je nach der Herkunft, der Art der Konservierung und je nach dem Alter ist dieselbe eine verschiedene. Wir kennen keine Methode, um die Virulenz der Lymphe auf einer konstanten Höhe zu erhalten, wir haben auch keinen rechten Maßstab, um den Grad der Virulenz genau festzustellen. Will man aber von den mit Lymphe vorbehandelten Tieren ein hochwirksames Serum erzielen, so muß die zur Verwendung kommende Lymphe eine möglichst hohe Virulenz besitzen, wie auch bei der Herstellung anderer Sera ein möglichst hoher Grad von Giftigkeit der Kulturen gewünscht wird. Da die Lymphe innerhalb kurzer Zeit bezüglich der Virulenz sich ändert, ist es sehr schwierig, eine rationelle Immunisierung der serumliefernden Tiere durchzuführen.

Besonders unerwünscht ist diese Eigenschaft der Lymphe bei der Zusammenmischung mit Serum. Da das Serum allein, worüber kein Zweifel mehr bestehen kann, nur einen kurzen ungenügenden Schutz verleiht, so wird die Immunisierung mit Serum allein niemals für die Praxis genügen. Das Bestreben wird also immer darauf hinausgehen müssen, eine passive Immunität durch Serum und eine aktive Immunität durch Lymphe herbeizuführen, ähnlich wie es bei der Rotlaufimpfung und Rinderpestimmunisierung der Fall ist. Man wird also Serum und Lymphe vorher zusammenmischen und das Gemisch einspritzen, oder man wird erst das Serum und getrennt für sich die Lymphe injizieren müssen. Hierbei macht sich die schwankende Virulenz der Lymphe außerordentlich fühlbar. Ist dieselbe zu virulent, dann tritt nach der Einspritzung des Serum-Lymphegemisches statt der erhofften Immunität Maul- und Klauenseuche ein, wie es nach der Anwendung des Seraphthin vielfach der Fall war; ist die Lymphe zu wenig wirksam und zu schwach, dann ist die Folge eine ungenügende Immunität. Wenn für die Immunisierungszwecke in der Praxis Serum und Lymphe — entweder vorher gemischt oder jedes für sich getrennt einzuspritzen — benutzt wird, so müssen diese beiden Bestandteile in einem bestimmten Verhältnis zu einander stehen, welches vorher genau zu prüfen ist, die Lymphe darf gegenüber dem Serum nicht zu virulent, aber auch nicht zu schwach wirksam sein.

Die Festsetzung und die Prüfung dieses Verhältnisses ist bei dem Mangel geeigneter kleiner Versuchstiere außerordentlich schwierig. Aber selbst wenn das gelungen ist, wie will man dieses bestimmte Verhältnis dauernd aufrecht, konstant erhalten, da das Gemisch doch nicht unmittellbar nach der Herstellung zur Anwendung kommt, sondern erst nach Wochen oder Monaten. Wenn das Gemisch, dessen Bestandteile heute in einem richtigen, für die Immunisierungszwecke geeigneten Verhältnisse zu einander stehen, eine gewisse Zeit lang sich überlassen bleibt, dann ändert sich dieses Verhältnis erheblich, die Lymphe verliert ihre Virulenz und erzeugt nur eine schwache oder gar keine Immunität. Wir sind also nicht imstande zu beurteilen, wie das Verhältnis zwischen Lymphe und Serum nach einer gewissen Zeit, im Moment der Impfung sich gestalten und wie das Resultat der Impfung ausfallen wird.

Diese Schwierigkeiten sind es hauptsächlich, welche nach Ansicht des Verfassers der Erzielung eines praktisch brauchbaren Immunisierungsverfahrens bei der Maul- und Klauenseuche im Wege stehen. Ich halte deshalb das Suchen nach einem Schutzimpfungsverfahren unter den obwaltenden Umständen für nicht aussichtsvoll. Man wird, wie schon NOCARD[23] betonte, erst dann ernstlich daran denken können, ein zuverlässiges Impfverfahren auszuarbeiten, wenn es gelungen sein wird, die Krankheitserreger künstlich zu züchten.

Litteratur.

[1] Arbeiten zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. Kaiserl. Ges.-Amt. Berlin Januar u. Mai 1898, Deutsche tierärztl. Woch., 1898, S. 37 u. 292. — [2] DAVID, Blutseruminjektionen bei Maul- und Klauenseuche. Berl. tierärtl. Woch., 1893, S. 114. — [3] DIECKERHOFF, Specielle Pathologie u. Therapie. Bd. 2, S. 189. — [4] EBERTZ, Die Ergebnisse der neueren Untersuchungen über Maul- und Klauenseuche und ihre praktische Anwendung. Arch. f. wissensch. n. prakt. Tierheilk., 1900, Bd. 26, S. 105. — [5] FLATTEN, Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Berl. tierärztl. Woch., 1899, S. 15. — [6] R. FRÖHNER, Zur Immunität bei Maul- und Klauenseuche. Deutsche tierärztl. Woch., 1897, S. 92. — [7] GRAFFUNDER, Ueber den derzeitigen Stand der Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Berl. tierärztl. Woch., 1900, S. 265. — [8] HECKER, Immunisirung gegen die Maul- und Klauenseuche. Ebd., 1897, S. 469. — [9] Ders., Summarischer Bericht über die Ergebnisse u. s. w.. Ebd., 1898, S. 131. — [10] Ders., Untersuchungen zur Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche. Ebd., S. 407. — [11] Impfversuche gegen die Maul- und Klauenseuche nach Heckerscher Methode. Deutsche tierärztl. Woch., 1900, S. 21. — [12] JONEN, Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche mit Seraphthin. Berl. tierärztl. Woch., 1899, S. 27. — [13] KITT, Sammelreferat. Monatsh. f. Tierheilk., 1894, Bd. 5, S. 319. — [14] Ders., ebd., 1899, Bd. 10, S. 39. — [15] KITT & HERMANN, Woch. f. Tierheilk., 1898, Nr. 51. — [16] LÖFFLER & FROSCH, Summarischer Bericht über die Ergebnisse der Untersuchungen der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. Deutsche med. Woch., 1897, S. 617. — [17] Dies., 1.—3. Bericht der Kommission. Ebd., 1898, S. 80. — [18] LÖFFLER, 4. Bericht der Kommission. Ebd., S. 562. — [19] Ders., Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Deutsche tierärztl. Woch., 1899, S. 317. — [20] LÖFFLER & UHLENHUTH, Ueber die Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Deutsche med. Woch., 1901, S. 7. — [21] Dies., Bericht der Kommission über die Untersuchungen in den Etatsjahren 1901 u. 1902. Ebd., 1903, S. 670 u. 685. — [22] MALKMUS, Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Deutsche tierärztl. Woch., 1901, S. 16. — [23] NOCARD, La sérothérapie anti-aphtheuse. Revue générale de méd. vétér. 1903, t. 1, p. 369. — [24] NOSATTI, Sulla genesi e natura dell'Afta epizootica. La

clinica veterineria 1885, p. 101. — [25] Pütz, Die Seuchen- und Herdekrankheiten unserer Haustiere. Stuttgart, 1882, S. 406. — [26] Schindelka, Tierärtl. Centralbl., 1899, Nr. 2. — [27] Schmidt, Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Berl. tierärztl. Woch., 1898, S. 616. — [28] Ders., Misserfolg mit Seraphthin. Ebd., 1899, S. 28. — [29] Schrader, Misserfolg des Seraphthin. Ebd., S. 16. — [30] Schütz, Impfversuche zum Schutze gegen die Maul- und Klauenseuche. Arch. f. Tierheilk., 1894, Bd. 20. — [31] Strebel, Schweizer Arch., 1881, S. 44. — [32] Winkler, Ueber Immunisirung gegen Maul- und Klauenseuche durch Milch. Tierärztl. Central-Anz. 1901, Bd. 7, S. 121. — [33] Winter, Impfversuche mit Seraphthin. Berl. tierärztl. Woch., 1899, S. 38. — [34] Ziegenbein, Immunität gegen Maul- und Klauenseuche. Arch. f. Tierheilk., 1899, Bd. 25, S. 199.

Sachregister*).

*) Bearbeitet von Stabsarzt Dr. Hetsch.

B

C

D

E

H

I

L

M

O

P

Q

T

U

V

Druckfehlerberichtigung.

S. 411 Zeile 41 muss es statt »elastischer Umschläge« heißen: »elastischer Binden«
» 508 » 3 » » » »Vibrosubstanz« » »Vibriosubstanz«
» 706 » 18 » » » »aich« » »sich«
» 716 » 21 » » » »Hochcholera« » »Hogcholera«.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.




SEMPER BONIS
ARTIBVS


SEMPER
BONIS
ARTIBUS

